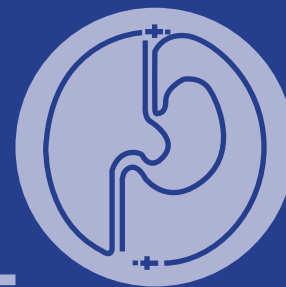


Revista de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología



Publicación oficial de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopía Gastrointestinal.

En este Volumen

TEMA DEL MES:

TRASTORNOS FUNCIONALES GASTROINTESTINALES

- » Lesiones quísticas del páncreas
- » Tratamiento endoscópico de la pancreatitis aguda necrotizante
- » Ultrasonido endoscópico digestivo: experiencia inicial en Guatemala
- » Tratamiento actual de infección por virus de la hepatitis C.
- » Enfermedad por hígado graso no alcohólico.

» ARTICULOS ORIGINALES

- » Acidosis láctica y mortalidad en pacientes con hemorragia variceal
- » Coagulación intravascular diseminada en cirrosis descompensada
- » Predictores de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis B crónica en la clínica de enfermedades infecciosas, del Hospital Roosevelt
- » Sarcoma de células fusiformes primario de hígado
- » Angiostrongiliasis Intestinal
- » Perforación esofágica por cuerpo extraño
- » Billoma gigante posterior a colecistectomía abierta
- » Esprue tropical: reporte de un caso.
- » Ultrasonido endoscópico en el diagnóstico del tumor del estroma gastrointestinal gástrico

CASO DEL MES

HERNIA GIGANTE DE LA PARED ABDOMINAL

Aguilar, L.

Asoc. Guatemalteca de Gastroenterología.

Paciente masculino de 59 años de edad, consulta por dolor abdominal agudo, 3 horas de evolución.

Antecedente de hipertensión arterial y resección colónica izquierda por neoplasia benigna hace 10 años.

Examen físico: con P/A de 200/120 y taquicardia. Hernia inscisional gigante y datos de obstrucción intestinal ruidos metálicos.

Este cuadro se había presentado ya dos veces en el año, resuelto con manejo médico.

Se inició Nitroglicerina en infusión por la crisis hipertensiva. Se efectuó TAC abdominal con la siguiente descripción: Defecto herniario en la pared anterior del abdomen a nivel de los músculos rectos, aproximado de 13.3cm en transversal con protrusión de asas de intestino delgado y cámara gástrica (antro) sin signos de incarceration, hay otro pequeño saco herniario inferior al ya descrito siempre sobre la línea media infraumbilical de 4.3cm por donde protruye intestino delgado con fecalización del mismo y cambios inflamatorios de la grasa mesentérica con niveles hidroaéreos en relación a incarceration y obstrucción intestinal. Presencia de divertículos en colon descendente sin cambios inflamatorios. Paciente con antecedentes de hemicolectomía derecha. Escasa presencia de líquido libre en cavidad pélvica.

Laboratorios dentro de límites normales, sin alteraciones electrolíticas, con líquidos IV y NPO cuadro resolvió en 48 horas., comportamiento similar a los dos episodios anteriores, probablemente por la complacencia de la hernia gigante, regreso a su país de origen, donde ya se está valorando corregir el defecto a la brevedad, para evitar otro caso similar, ante el riesgo de una resección intestinal mayor.



Editores: Mencos Nery, Recinos Julio, Jerez Luis, Aguilar Luis.
www.gastroenterologosdeguatemala.org

Contenidos

Tema del mes:

LESIONES QUIÍSTICAS DEL PÁNCREAS

Porón, C.

Gastroenterólogo, miembro de la Asoc. Guatemalteca de Gastroenterología.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DE LA PANCREATITIS AGUDA NECROTIZANTE

¹Porón,C., ²Ardengh, J., ³Nava, C., ⁴Coelho, D., ⁵Coelho, J.

¹ Gastroenterólogo, miembro de la Asoc. Guatemalteca de Gastroenterología.

²Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo. Hospital 9 de Julio.

³Docente Hospital Universitario de Maracaibo, Servicio de Gastroenterología, Maracaibo, Venezuela

Gastroenterología Universidad del Zulia - LUZ

4Doctor en Cirugía, Departamento de Cirugía, Universidad Federal do Rio de Janeiro

Profesor del Departamento de Cirugía da Universidad Estácio de Sá (UNESA)

Miembro titular, Sociedad Brasileira de Endoscopia Digestiva

5Doctor en Clínica Médica, Departamento de Clínica Médica, Universidad Federal do Rio de Janeiro

Profesor Departamento de Cirugía, Universidad Federal do Rio de Janeiro

Miembro titular, Sociedad Brasileira de Endoscopia Digestiva

ULTRASONIDO ENDOSCOPICO DIGESTIVO: EXPERIENCIA INICIAL EN GUATEMALA

Porón, C

Medicina Interna. Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Ultrasonido Endoscópico, miembro de la Asoc. Guatemalteca de Gastroenterología.

TRATAMIENTO ACTUAL DE INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C.

¹Castro, GE., ²Perez, J.

¹Médica Adscrita al departamento de Gastroenterología Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” Ciudad de México.

Jefa de Hepatología y Trasplante Hospital Médica Sur , Ciudad de México.

Presidente Asociación Mexicana de Hepatología

Vicepresidente Segunda Asociación Latinoamericana para el estudio del Hígado

²Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán

ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

¹González-Regueiro, J., ^{1,2} Torre, A.

1 Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

2 Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Artículos Originales:

ACIDOSIS LÁCTICA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEMORRAGIA VARICEAL

Ramos, J1, Rivera, G2. Chocó, A3.

1. Residente I Gastroenterología y endoscopia digestiva, Hospital Roosevelt

2. Gastroenteróloga, Hospital Roosevelt

3. Asesor Estadístico Clínica de Enfermedades Infecciosa, Hospital Roosevelt

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA EN CIRROSIS DESCOMPENSADA

¹Echeverría, O., ²Rivera, G.

¹Residente I Gastroenterología y endoscopia digestiva, Hospital Roosevelt

²Jefa Unidad Gastroenterología y endoscopia digestiva, Hospital Roosevelt

PREDICTORES DE FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA EN LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS, DEL HOSPITAL ROOSEVELT

¹Sáenz, N., ²García, I., ³Rivera, G., ⁴ Chocó. A

¹ Residente II, postgrado de Gastroenterología, Hospital Roosevelt.

³Médico jefe de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Roosevelt,

4Asesor estadístico, unidad de investigación, Hospital Roosevelt.

Casos Interesantes:

GIST GÁSTRICO

¹Zuchini, R., ¹Porón, C.

¹Miembros de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia Gastrointestinal

CUERPO EXTRAÑO POST GASTRECTOMÍA

Aguilar, L.

Miembro de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia Gastrointestinal



Tema del mes

LESIONES QUÍSTICAS DEL PÁNCREAS

Porón, C.

Gastroenterólogo, miembro de la Asoc. Guatemalteca de Gastroenterología.

INTRODUCCIÓN

La detección de lesiones quísticas pancreáticas (LQP) se ha incrementado desde que la resolución de las imágenes diagnósticas ha mejorado y que los chequeos médicos han aumentado. La prevalencia de LQP se han reportado de 2.6% por tomografía computada hasta 13.5% por resonancia magnética. Hay un claro aumento de la prevalencia al aumentar la edad de la población, llegando hasta un 20% en pacientes mayores de 60 años. Sin embargo, los riesgos de malignidad o premalignidad son latentes, como en los casos de la neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) y la neoplasia quística mucinosa, y pueden llegar a representar hasta 47% de las LQP.¹ Se estimó en un estudio que la presencia de hiperplasia atípica o carcinoma in-situ de dichas lesiones puede llegar hasta 19,8% de todos los casos.²

Se han evaluado y comparado las diferentes tecnologías diagnósticas para el estudio de las LQP. La sensibilidad diagnóstica de lesiones quísticas de la Tomografía Computada (TC) es menor a 70% y la precisión para diagnóstico específico varía en un rango de 39-44%. La resonancia magnética (RM) especialmente la secuencia T2, tiene mejor contraste de tejidos blandos, resalta el contenido líquido y puede determinar si existe comunicación con ducto pancreático principal. La detección de lesiones malignas varía de 65.4-94.3% y un rango de especificidad de 58.3-88.9%. Sin embargo, la precisión para diagnóstico específico varía de 39.5-44.7%. En un estudio reciente para predecir la ganancia diagnóstica de la aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico (USE-AAF) en comparación con TC y RM, la mejoría de la carga diagnóstica se estimó en 36% y 54% respectivamente.²

El listado de las lesiones quísticas del páncreas es extenso. Hay lesiones benignas, con potencial maligno y malignas. Además de lesiones verdaderamente quísticas y otras que simulan un origen quístico. Tabla 1. Pseudoquiste pancreático (PP), cistoadenoma seroso (CAS), cistoadenoma mucinoso (CAM), cistoadenocarcinoma mucinoso (CACM), neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) y tumor neuroendocrino solido quístico (TNE) son las lesiones más frecuentes (figura 1).

Todas ellas pueden ser diagnosticadas con precisión tanto por imagen como por USE-AAF. Todas ellas tienen sus características propias por USE, pero el análisis del líquido aspirado y la citología obtenida suelen ser cruciales para un diagnóstico más preciso. La medición del antígeno carcinoembrionario (CEA) del líquido de AAF suele diferenciar algunas condiciones. Un valor de 192 mg/mL tiene una sensibilidad de 75%, especificidad de 84% y precisión de 79% para diferenciar quistes mucinosos (CAM/CACM) de los no mucinosos (CAS/PP). Los niveles de amilasa también son útiles y con el uso de un punto de cohorte <250 mg/mL sugiere CAS, CAM, CACM y virtualmente descarta la presencia de PP.² TABLA 2.

TIPOS DE NEOPLASIAS QUISTICAS PANCREÁTICAS

CISTOADENOMA SEROSO (CAS)

Representan 1-2 % de los tumores pancreáticos exocrinos. 80% de los casos se presentan en mujeres mayores a 60 años, por lo que los han denominado quistes de las “abuelas”. Regularmente benignas y típicamente encontradas como hallazgo incidental. Pueden causar náusea y discomfort abdominal por efecto de masa cuando son grandes en volumen. Son un conglomerado de múltiples quistes que regularmente miden < 2cm, separados por septos delgados. Puede también manifestarse con presentaciones oligoquística o mixta. (Figura 1) Morfología típica se ha denominado en “racimo de uvas”.¹⁰ Suelen localizarse en cabeza y cuerpo del páncreas y no comunican con el DPP. 60% son microquísticos y 35% son macroquísticos o mixtos. Suelen tener calcificación central pero solo tiene esta apariencia típica en 20% de los casos. Debido a las conformaciones mixtas puede haber incertidumbre al confundirse con NMPI-DS, junto con la presencia de nodularidades o dilatación de DPP, hacen necesaria la evaluación por USE. Líquido claro, con bajos niveles de CEA y amilasa son característicos. Es benigno, por lo que el intervalo de vigilancia establecido con evidencia es desconocido, por lo que una evaluación por RM cada dos años es aconsejable para descartar que tenga crecimiento significativo.⁴ Tabla 2

NEOPLASIA QUISTICA MUCINOSA (NQM/CAM)

Representa aproximadamente 2.5 % de los tumores exocrinos pancreáticos. Casi exclusivos de mujeres (99.7%) en una edad media de 50 años, por lo que les han denominado quiste de las “madres”. Mas frecuentes en el cuerpo y la cola, con un potencial origen embriológico asociado a la proximidad de la cola del páncreas con las gónadas femeninas. Presentan entonces estroma ovárico con receptores de estrógeno y progesterona. En TC o RM la pared del quiste y los componentes como septos suelen realizarse luego de la infusión de medio de contraste.¹⁰

Son caracterizados por quiste encapsulado dominante grande, con diámetros usuales de 6-11 cm. Suelen ser únicas y la presencia de otras lesiones quísticas o DPP dilatado suele ser inusual. Ante dichos cambios suelen plantearse el diagnóstico de NMPI. La presencia de pared irregular o engrosada, componentes sólidos, masa adyacente, estrechos o alteraciones en el DPP suelen sugerir transformación maligna. (figura 2) USE-AAF es útil para coleccionar muestras del líquido y citología. El líquido suele ser viscoso, claro y mucina positivo. Suelen tener niveles elevados de CEA y amilasa, pero dichas características no lo diferencian de NMPI. Claro potencial maligno, teniendo el bloque celular obtenido alta heterogeneidad con zona benignas adyacentes a áreas de carcinoma in-situ. Luego de cirugía de pancreatomectomía por malignidad confirmada o sospechada, el pronóstico es bueno, con una tasa de recurrencia posoperatoria < 6%.

NEOPLASIA MUCINOSA PAPILAR INTRADUCTAL (NMPI)

Son lesiones que emergen de los conductos pancreáticos principal, secundarios o ambos. Comportamiento variable con carácter de crecimiento lento hasta lesiones invasivas y metastásicas. Aparecen en más frecuentemente en hombres y la edad media de detección es de 65 años.¹⁰ representan hasta 50% de las lesiones quísticas resecaadas del páncreas en series recientes. Tendencia a ser más frecuente en la cabeza del páncreas, pero hasta 20% de los casos tienen un comportamiento multifocal.⁴

Histológicamente representan el crecimiento de las células intraductales columnares productoras de mucina con diferentes grados de displasia, dando como resultado dilatación del ducto afectado por mucina. Las NMPI-DS son más frecuentemente detectadas en el proceso uncinado. Un punto central en el diagnóstico de estas lesiones es demostrar su conexión con el DPP, por lo que colangiografía por resonancia magnética (MRCP) o USE son necesarios.

USE AAF permite coleccionar muestras de líquido y citología de la lesión. (figura 3) Típicamente tienen niveles elevados de CEA y amilasa. Histológicamente se han diferenciado en origen intestinal, pancreato-biliar, gástrico y oncocítico. A través de dicha clasificación es posible predecir el comportamiento clínico pero su determinación prequirúrgica no es posible. Los NMPI-DP por su alto potencial maligno, está indicada la cirugía. Las NMPI-DS suelen tener menor potencial maligno por lo que son las que pueden estratificarse su riesgo previo a una cirugía. Durante la evaluación por USE no siempre es posible determinar la comunicación del quiste con DPP o DS por tapones de mucina. La determinación de afección del DPP es determinado por un calibre mayor a 5 mm. La presencia de masa hipoecoica, nódulos murales son sugestivos de malignidad. Un hallazgo importante es la presencia de una papila duodenal llena de mucina en "boca de pescado". La presencia de calcificaciones psammomatosas son altamente sugestivas de NMPI pero es muy infrecuente su presencia. La conducta dependiendo de las características de las MNPI han sido establecidas por las guías de ICG, sin ser perfectas, pero orientan hacia un mejor abordaje de manejo. Tabla 5

NEOPLASIA PSEUDOPAPILAR SOLIDA (NPPS)

También conocida como tumor de Frantz ha recibido desde entonces diversas denominaciones como tumor de Hamoudi, neoplasia papilar quística o neoplasia papilar sólida quística, en alusión a sus dos elementos histológicos más importantes: las áreas sólidas y pseudopapilares. Es un tumor relativamente raro, pero en la última década se han registrado más de 2000 casos en la literatura. Mas frecuente en mujeres jóvenes, de segunda o tercera década de la vida. La principal manifestación es dolor abdominal, pero la mayoría de veces es un hallazgo incidental.¹⁴

Es generalmente benigno o con bajo grado maligno. Suele ser evidente al tener síntomas por aumento de su tamaño y provocar efecto de masa en las estructuras cercanas. En tomografía son masas bien demarcadas, encapsuladas, grandes, sólidas con componentes quísticos. El componente solido suele ser periférico, con áreas centrales de hemorragia y degeneración quística central. Un hallazgo llave es la presencia de una capsula fibrosa, con realce de ella y de sus componentes solidos luego de la administración de medio de contraste. En una serie de casos se determinó que las principales características

son lesiones con componente mixto (solido-quístico) en su gran mayoría, aunque en 10% pueden ser totalmente sólidas. Puede estar en cualquier parte del páncreas, con leve tendencia a presentarse en la cola. Márgenes bien definidos y la presencia de defectos en su margen sugieren malignidad. Uno de cada 5 presenta calcificaciones y rara no suele tener datos de diseminación fuera del páncreas. No presenta afectación vascular o de nódulos linfáticos. La precisión diagnóstica es mejor de USE vs. TC 41.2% y 52.9% respectivamente. USE AAF tuvo una precisión diagnóstica de 82.4%. los diagnósticos morfológicos que mimetizaron a estas lesiones fueron el tumor neuroendocrino pancreático y la transformación maligna de adenocarcinoma ductal.¹⁴

A) Indicaciones y contraindicaciones

Abordaje clínico

Es de suma relevancia la condición clínica del paciente por la que fue detectada o buscada la lesión quística. La presencia de síntomas o signos puede ser clara indicación para una cirugía como primera parte del algoritmo. Lesiones que han sido diagnosticadas incidentalmente carecen de síntomas preocupantes y pueden ser vigiladas dependiendo de su etiología y características propias. Suelen orientar al diagnóstico etiológico, los antecedentes de pancreatitis aguda previa, diabetes de inicio reciente, abuso en el consumo de alcohol, historia familiar de cáncer de páncreas o de pancreatitis, neoplasia endocrina múltiple, síndrome de Von Hippel Lindau o cualquier otra condición que aumente el riesgo de cáncer pancreático.⁴ En la gran mayoría de ocasiones la modalidad diagnóstica inicial de las LQP es tomografía computarizada (TC) o Resonancia Magnética (RM).

ULTRASONIDO ENDOSCOPICO Y ASPIRACION CON AGUJA FINA (USE-AAF)

USE es un procedimiento mínimamente invasivo que permite imágenes de alta resolución para la evaluación del parénquima pancreático y el DPP. Múltiples publicaciones de guías internacionales tienen coincidencias y divergencias respecto a las indicaciones de a que pacientes de debe realizar un ultrasonido endoscópico con o sin AAF. (Tabla 3) En el caso de que la lesión inicialmente haya sido compatible con NMPI o CAM se recomienda seguir el algoritmo de las guías de consenso internacional (ICG por sus siglas en ingles). La indicación de USE se incluyen en la tabla 3. Pacientes con estigmas de "alto riesgo" o luego de la evaluación por USE +/- AAF con datos de potencial o segura malignidad deberían ser evaluados para cirugía. (tabla 4)⁵

En los pacientes con lesiones quísticas evaluadas con USE es relevante identificar el tamaño, localización, compromiso vascular o de órganos periféricos, ascitis y las características de propias del quiste. Algunas características "alarmantes" son la presencia de patrón loculado, engrosamientos de la pared o nódulos. Otras características importantes por determinar son la dilatación del ducto pancreático principal, comunicación del quiste con el DPP, vascularidad y potencial característica del líquido interno.⁴ En un estudio de 50 pacientes USE fue comparable con RM para identificar septos (77.8%), nódulos murales (58.3%) dilatación DPP (58%) y comunicación del quiste con DPP (88.9%)⁶

En los casos que las lesiones < 1 cm y no datos de alto riesgo o preocupantes, la mejor opción es tener seguimiento con imágenes TC o RM. Pacientes con quistes > 1 cm,



investigación con USE-AAF es recomendable para descartar datos preocupantes en la citología y estudio molecular-químico del líquido, descartando origen mucinoso. Lesiones mayores o con datos de potencial maligno deben ser evaluados por un equipo multidisciplinario.

B) Técnica y materiales use aaf

La técnica de USE está más allá del alcance de esta revisión. Debido a las limitaciones de las imágenes aisladas, las LPQ requieren evaluación del líquido. La AAF es segura de obtener mediante USE. Las lesiones preferentemente deben de tener más de 1 cm para obtener adecuado material. La colección del líquido se puede obtener con una aguja 22 a25 G con el objetivo de colapsar completamente el quiste. Para quistes grandes, con septos, con liquido espeso y en posición anatómica favorable (cuerpo y cola) puede usarse agujas 19G. una dosis de flouroquinolona IV es recomendable previo a la punción, seguido de 3 días de antibiótico oral para prevenir infecciones asociadas a la punción.⁶

Debe evaluarse la consistencia y apariencia del líquido subjetivamente. El signo de la “cuerda” puede ser evaluado colocando una gota del líquido obtenido entre el dedo índice y pulgar. Si se obtiene una “cuerda” de al menos 3.5 mm puede considerarse una consistencia mucinosa del material. El líquido aspirado suele ser bajo en celularidad en lesiones mucinosas. Lesiones mixtas o con componentes sólidos en su interior la citología orientar en el diagnóstico. Tumores neuroendocrinos con degeneración quística, neoplasia pseudopapilar sólida y linfangiomas son los que tiene mayor carga celular. Luego de la aspiración del líquido se debe intentar puncionar el sitio de la pared o del componente solido del interior. Punción con un movimiento de adelante hacia atrás ha demostrado mejorar en un 29% la carga diagnostica de la citología en quistes mucinosos en comparación de la aspiración aislada del líquido.⁹

El análisis químico del antígeno carcinoembrionario (CEA) y amilasa son objetivos básicos de la aspiración. Niveles de amilasa menores a 250U /L puede descartar pseudoquiste con 98% de especificidad. Los niveles de amilasa suelen ser altos en NMPI y CAS. CEA >192 ng/mL es 73% sensible, 84% especifico y 79% de precisión diagnostica para lesiones mucinosas. Mayores niveles de CEA aumentan la especificidad de lesiones mucinosas, pero disminuyen su sensibilidad.⁶ En contraparte un nivel < 5 ng/mL es 95% especifico de CAS, pseudoquiste o tumor neuroendocrino. A pesar de ello CEA no es un predictor de malignidad, además de que las pruebas están validadas para mediciones séricas y no quísticas, provocando una alta variabilidad en las mediciones.

Análisis moleculares pueden distinguir entre lesiones mucinosas y no mucinosas. KRAS, GNAS, pérdida de heterogeneidad han sido medidas con resultados variables. Los primeros 2 son altamente sensibles de NMPI. Estando presentes has en 83% de NMPI, 89% NMPI con cáncer y 6% CAM. En contraparte están ausentes siempre en las lesiones no mucinosas de todo tipo. Análisis de microRNA y proteomas están en desarrollo para detectar malignidad en liquido aspirados por USE-AAF con resultados prometedores, pero aun fuera del contexto de la práctica clínica diaria.

Las guías de tratamiento son la mayoría de veces contundentes en los pacientes que deben ser derivados a

cirugía o entrar a un programa sistemático de vigilancia. Sin embargo, hay terapias guiadas por USE AAF. Estas son consideradas mínimamente invasivas y son una alternativa a pobres candidatos quirúrgicos, en quienes rechazan la cirugía o en quienes el potencial maligno está en duda y la vigilancia puede ser insatisfactoria. Se ha investigado el uso de etanol y paclitaxel como agentes de ablación. Por su naturaleza hidrófoba y viscosa tienen un efecto a largo plazo y menor riesgo de diseminarse fuera del quiste. La técnica es realizado con USE linear con punción con aguja 22G, con drenaje con jeringa para aspirar completamente el contenido del quiste. Puede realizarse un lavado con 1 cc de solución salina para poder aspirar el material altamente viscoso. Sin remover la jeringa se inyecta una cantidad de alcohol igual a la aspirada. Se deja por 5 minutos. Se aspira nuevamente el alcohol. Este proceso se repite de 4-5 veces. El alcohol es totalmente removido. Si se usa paclitaxel se inyecta una cantidad idéntica a la aspirada y no se remueve. Idealmente el quiste no debe tener características malignas, 2-4 cm, uni o oligoloculares sin comunicación al DPP. Tampoco son candidatos pacientes con pancreatitis activa o recurrente, ascitis, hipertensión portal o cuagulopatía. La técnica es segura, pero con mayor probabilidad de efectos adversos.⁶

C) Resultados y discusiones

La evidencia del beneficio del uso del ultrasonido endoscópico se tiene abundante evidencia. El poder predictivo del USE para identificar lesiones pancreáticas quísticas con potencial maligno o malignas fue medido en un estudio de 154 pacientes. La detección de lesiones como quistes mucinosos, adenocarcinoma de células ductales quísticas, tumores quísticos neuroendocrinos, neoplasias solididad pseudopapilares fueron analizadas. USE -AAF incrementó la carga diagnostica sobre TC y RM en 36% y 54% respectivamente.¹²

En otro estudio prospectivo de 159 pacientes incluidos se encontró que USE -AAF tuvo un impacto mayor (48%), impacto menor (23%) y ningún cambio (28%) en la conducta clínica a seguir. Impacto mayor fue definido como alta vs. cirugía pancreática o cirugía en vez de vigilancia clínica. En el caso de impacto menor fue catalogado como alta médica en vez de vigilancia o vigilancia en vez de cirugía.¹³

A pesar de su alta carga diagnostica, la resección quirúrgica de las lesiones quísticas que causan síntomas como dolor abdominal intenso o intratable, pancreatitis recurrente o ictericia y datos de malignidad (sospechada o confirmada) deben ser considerada. USE AAF ha añadido información muy valiosa previo a una cirugía, pero aún faltan herramientas con sensibilidad y especificidad optima en el análisis del líquido aspirado (citología y pruebas moleculares), para separar lesiones benignas de las potencialmente malignas en la práctica clínica de la “vida real”. A pesar del diagnóstico de lesiones con alto potencial maligno, aún están en desarrollo análisis para determinar neoplasia avanzada.

La información actual y las guías de manejo de lesiones quísticas tienen algunas similitudes, pero también divergencia. En el tema de USE, comparando las guías AGA, las recomendaciones ICG están a favor de evaluación de todos los pacientes con hallazgos preocupantes y en todos los pacientes con quistes de 3 cm. Las guías AGA recomiendan USE en pacientes con lesiones de 3 cm y con lesiones con componente sólido y dilatación del DPP. Las guías europeas no enuncian nada especifico en el uso de USE. Después de las recomendaciones diagnosticas las



sociedades dan recomendaciones a seguir. En la conducta de resección quirúrgica AGA recomiendan cirugía con citología positiva y 2 signos de alto riesgo. ICG recomendando cirugía con estigmas de alto riesgo (ictericia, componentes sólidos y DPP > 10 mm), pero también en pacientes con adecuada condición clínica y jóvenes en los cuales la vigilancia puede ser muy larga. También está a favor de la cirugía en NMPI-DS > 2 cm sin hallazgos preocupantes. Los regímenes de vigilancia suelen ser similares. AGA si establece indicaciones de cuando parar la vigilancia, siendo esta luego de 5 años de vigilancia sin cambios de tamaño o morfológicos.

Muchos estudios de validación de estos criterios han sido realizados luego de sus publicaciones. Es más, en el caso de las guías de ICG inicialmente propuestas en el consenso de Sendai, fueron revisadas en el consenso de Fukuoka mejorando el valor predictivo positivo de 46% a 62.5%, pero con un excelente valor predictivo negativo (en el contexto de cirugías innecesarias realizadas en pacientes sin neoplasia avanzada). Las guías AGA tiene pocos estudios de validación o comparativos. En un estudio de 225 pacientes evaluados con USE, las aplicaciones de estas guías tuvieron un VPP de 57% y VPN de 82%. En este estudio siguiendo las guías AGA, se hubieran "perdido" 38% de las lesiones quísticas con malignidad y 45% de las NMPI con adenocarcinoma o displasia de alto grado. En la mayoría de los estudios comparativos y de validación pareciera que aún hay un margen de infra-diagnóstico o casos de lesiones neoplásicas avanzadas no detectadas. Es de importancia que los estudios de validación han sido realizados con controles de piezas anatomopatológicas posquirúrgicas, las cuales incluyen a los pacientes jóvenes con adecuada condición clínica los cuales pueden ser beneficiado con el periodo de vigilancia. Esto evitaría cirugía precipitadas en las cuales un periodo de vigilancia les puede dar muchos años de una adecuada calidad de vida previo una pancreatectomía parcial o total. Esto debe ayudar para dejar de interpretar una falla en el diagnóstico, sino un periodo de ventana libre de cirugía bajo una adecuada vigilancia.⁵

En cuanto a los resultados de las terapias ablativas guiadas por USE AAF, estudios prospectivos han mostrado una resolución del quiste en 33-38% cuando es usado etanol solo. La Inyección de paclitaxel ha mejorado la resolución a 60%-79% (< 5% del tamaño original) Seguimiento a largo plazo a largo plazo de pacientes tratados con lavado con etanol y ablación con paclitaxel demostraron un 75% de reducción del tamaño del quiste y resolución completa del quiste en 50% de los casos. El seguimiento de los pacientes tuvo una media de 27 meses. Además, se obtuvo una eliminación de mutaciones ADN LOH y KRAS previamente detectadas en 36% de los pacientes. (6)

D) Eventos adversos y complicaciones

Recientemente fue publicado un metaanálisis sobre la seguridad del ultrasonido endoscópico¹¹ en la evaluación y punción con aguja fina. En dicho metaanálisis se evaluaron 40 estudios con una muestra de 5,124 pacientes con LQP. La morbilidad secundaria fue de 2.6 % y una mortalidad asociada 0.19%. efectos adversos pos-punción fueron pancreatitis 0.92%, hemorragia 0.69%, dolor 0.49%. no hay evidencia de diseminación secundaria al procedimiento. Además, la carga de los efectos adversos se le sumó los efectos adversos de los antibióticos profilácticos antes de la punción. Teniendo en cuenta estos resultados se evidente que USE-AAF es un procedimiento seguro, con

efectos adversos leves, autolimitados y que no requieren intervención médica para resolverlos. A diferencia de los estudios diagnósticos, las técnicas de ablación con llevan un mayor riesgo de efectos adversos como dolor y pancreatitis. La tasa de pancreatitis fue de 2-10%, sin reportes de pancreatitis severa, ileo secundario a peritonitis química de 3% y hemorragia intraquistica en 2%. No hubo reportes de mortalidad.^{6v}

CONCLUSIONES

Las lesiones quísticas de páncreas son un grupo de heterogéneo de lesiones cada vez más frecuentes por el uso más frecuente de imágenes diagnósticas y por el aumento de la expectativa de vida de la población. Una adecuada evaluación con imágenes de alta tecnología, con adquisición de muestras para análisis químico, citológico y molecular en los pacientes bien seleccionados son la piedra angular en su manejo. Paciente con datos contundentes de malignidad en imágenes de TC o RM no debe ser retrasada la cirugía si se tiene un adecuado estado clínico y si se dispone de un centro de alta experiencia en cirugía pancreatobiliar. Aún están en desarrollo herramientas que dividan de manera óptima los pacientes con o sin neoplasia avanzada, pero programas de vigilancia con adherencia adecuada resuelven en buena medida dicha carencia. En algunos pacientes con lesiones con bajo potencial maligno, con síntomas importantes y que son malos candidatos quirúrgicos pueden beneficiarse de procedimientos de ablación guiada por USE AAF. A pesar de todos los avances el mejor abordaje es el realizado por un equipo multidisciplinario, y en condiciones óptimas ser derivados a centros de alto volumen. Aún están en desarrollo mejores herramientas diagnosticas como paneles multimoleculares, endomicroscopia confocal guiada por USE AAF y USE contraste.

**FIGURA 1. CISTOADENOMA SEROSO**

Puede presentarse como una lesión oligoquística que suele ser diagnosticada adecuadamente con el análisis del líquido adquirido por USE AAF. (imagen izquierda). Debido a su crecimiento habitual puede crear efecto de masa, llegando a presentar abultamiento en lumen del tubo intestinal (imagen central). La imagen típica es una lesión microquística generalizada del quiste, pero eventualmente puede tener áreas macroquísticas al mismo tiempo. USE AAF fue realizada confirmado diagnóstico. (imagen derecha).

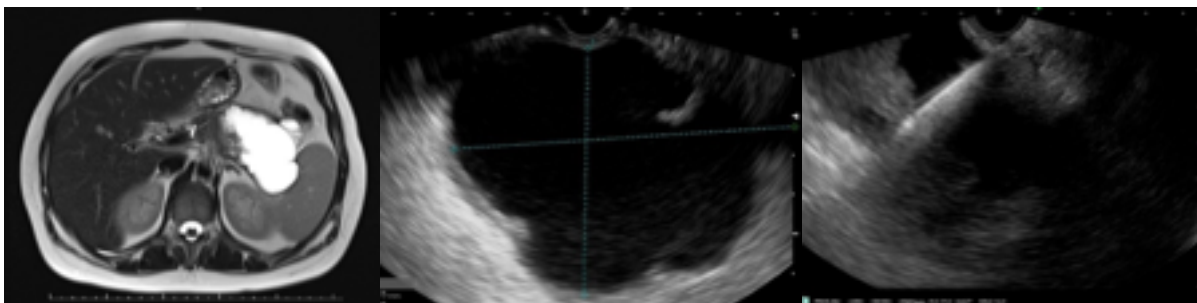
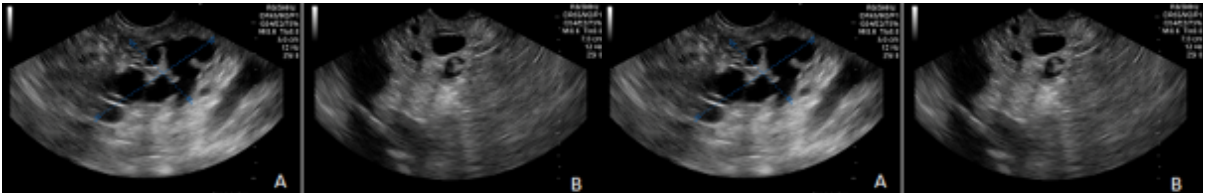
FIGURA 2. CISTOADENOMA SEROSO

Imagen de resonancia magnética donde se aprecia lesión quística con potencial vegetación interior, sin diagnóstico preciso. (imagen izquierda). USE detecta lesión única con pared irregular y algunos componentes heterogéneos en su interior. (imagen central). Se realiza USE AAF de componente sólido para descartar malignidad. Imágenes cortesía Dr. JC Ardengh



FIGURA 3. NEOPLASIA PAPILAR INTRADUCTAL



Lesión quística de proceso uncinado con comunicación a ducto pancreático principal que corresponde a neoplasia mucinosa papilar intraductal (A). Se encontró también vegetación interna en una de las formaciones quísticas (B). Se toman imágenes durante la aspiración con aguja (flecha) y luego de ella, obteniendo reducción evidente del contenido (C y D).

FIGURA 3. NEOPLASIA PAPILAR INTRADUCTAL

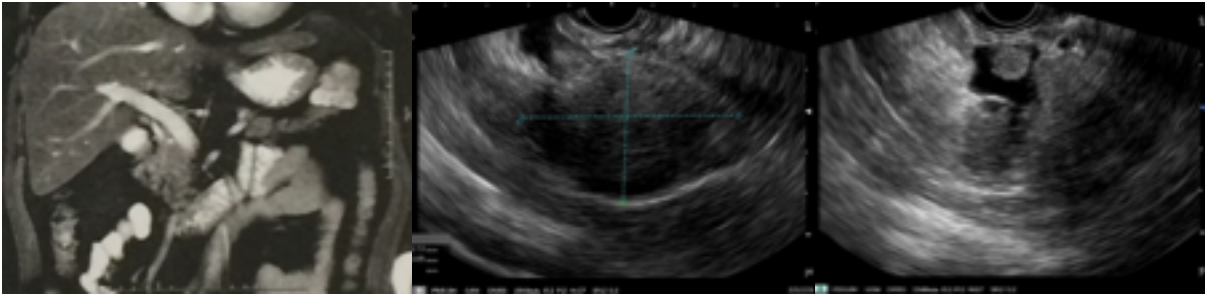


Imagen por resonancia de NPPS con componentes quísticos y sólidos.(imagen izquierda). A la evaluación con USE se identificó una lesión de al menos 5 cm con componente predominantemente sólido y márgenes bien delimitados (imagen central) y algunos cambios quísticos centrales. (imagen derecha) USE AAF fue realizado obteniendo material para inmunohistoquímica con receptores positivos de progesterona, CD10, CD 99 positivos que junto hallazgos morfológicos confirmaron el tumor de Frantz. Imágenes cortesía Dr. JC Ardengh.

**TABLA 1. LESIONES QUISTICAS DE PANCREAS*****NEOPLASIAS EPITELIALES**

Cistoadenoma seroso
Neoplasia quística mucinosa
Neoplasia mucinosa papilar intraductal
Neoplasia pseudopapilar sólida.
Degeneración quística adenocarcinoma ductal
Neoplasia endocrina pancreática quística.
Cistoadenoma y cistoadenocarcinoma
Quistes dermoide

NO EPITELIALES

Linfangioma
Quiste Epidermoide (dentro bazo intrapancreatico)
Hamartoma pancreático quístico
Quiste Mesotelial

LESIONES QUE SIMULAN NEOPLASIAS QUISTICAS PANCREATICAS

Pseudoquiste
Quiste Linfoepitelial (epidermoide)
Quiste duplicación Entérica
Quiste Endometrial
Quiste Hidatidico
Quiste retención
Quiste esplénico accesorio

Feocromocitoma quístico

***incluye lesiones que simulan lesiones quísticas. Lesiones más frecuentes**



CARACTERISTICA	PSEUDOQUISTE	CAS	NQM	NMPI-DP	NMPI-DS	NPPS
MUJER:HOBRE	1:1	1:4	Casi todas mujeres	2:1	2:1	1:4
EDAD	40-70	60-80	30-50	60-80	60-80	20-30
LOCALIZACION	Cualquiera	Cualquiera	Cuerpo y cola (90%)	Cualquiera	Cualquiera	Cuerpo y cola
IMAGENES ECOENDOSCOPICAS	Unilocular, paredes gruesas o delgadas	Multilocular, lobulado. MICROQUISTICO. CICATRIZ CENTRAL	Uniloculado, liso y encapsulado. Septos y calcificaciones periféricas	Dilatación focal o difusa DPP.	Dilatación de ductos secundarios. Loculado con setos. RACIMO DE UVAS	Unilocular, encapsulado con estructuras sólidas y quísticas. Componente hemorrágico No
COMUNICACION DPP	Variable	No	No	Si	Si	No
CITOLOGIA	Contenido quístico	Células cuboides. Glucógeno +, PAS + macrofagos con hemosiderina	Células columnares Atipia variable Mucina	Células columnares Atipia variable Mucina	Células columnares Atipia variable Mucina	Papilas ramificadas y estroma fibrovascular Vimentina +
AMILASA	>250	<250	<250	>250	>250	-----
CEA	<5	<5	>192	>192	>192	-----
KRAS MUTACIONES	No	No	Si	Si	Si	-----
POTENCIAL MALIGNIDAD	No	Muy raro	Si (6-27%)	Si (40-70%)	Si (15-20%)	Si (2-15%)
PREDICTORES MALIGNIDAD			>6 cm, componente sólido, nódulos periféricos, calcificaciones	DPP > 8 mm componente solido nódulos	>3 cm, componentes sólidos, nódulos, DPP >1 CM, Citología maligna	Ninguno

CAS: Cistoadenoma seroso. NQM: neoplasia quística mucinosa. NMPI-DP: neoplasia quística papilar intraductal de ducto principal NMPI-DS: neoplasia quística papilar intraductal ducto secundario. NPPS: Neoplasia pseudopapilar solida. PAS tincion acido peryodico de Schiff. CEA antígeno carcinoembrionario

Tabla 3 INDICACIONES DE USE-BAAF

AGA	GUIAS REVISADAS ICG	GUIAS EUROPEAS
2 de 3 factores de riesgo	Presentación con pancreatitis	Evaluación multidisciplinaria con USE
Quiste >3 cm	Quiste > 3 cm	
Componente solido	Engrosamiento o reforzamiento pared del quiste	
Dilatación DPP	DPP 5-9 mm	
	Nódulos murales no captantes	
	Afilamiento abrupto del DPP con atrofia distal cola pancreática	

DPP ducto pancreático principal. Adaptado de Farrell JJ. [Dig Dis Sci](#). 2017 Jul;62(7):1827-1839.con permiso

Tabla 4. Indicaciones de evaluación quirúrgica

Guía AGA	Guía ICG revisada	Guía Europea
2 de 3 factores de riesgo Quiste > 3 cm	Ictericia obstructiva Componente solido realzado	Indicaciones absolutas Síntomas pancreáticos (ictericia, diabetes, pancreatitis aguda) Nódulos murales Dilatación DPP
Componente solido en el quiste Dilatación DPP Citología USE preocupante	DPP >10 mm	Indicaciones relativas Crecimiento rápido de tamaño Elevación CA19-9 sérico

DPP ducto pancreático principal. Adaptado de Farrell JJ. [Dig Dis Sci.](#) 2017 Jul;62(7):1827-1839.con permiso

Tabla 5

Guías ICG o FUKUOKA: MANEJO DE QUISTES PANCREATICOS BASADO EN FACTORES DE RIESGO *

FACTORES DE RIESGO	MANEJO
Estigmas de alto riesgo	Cirugía
Hallazgos preocupantes	USE
Hallazgos preocupantes confirmados por EUS	Cirugía
USE no concluyentes para hallazgos preocupantes	Vigilancia alternante con USE y RM cada 6 meses
Quiste < 1cm sin estigmas de alto riesgo o preocupantes	TC/RM cada 2-3 años
Quiste de 1-2 cm sin estigmas de alto riesgo o preocupantes	TC/RM cada 2 años,
Quiste de 2-3 cm sin estigmas de alto riesgo o preocupantes	USE cada 3-6 meses alternando con RM. alargando el intervalo si no creciera Considerer cirugia en jovenes, Buenos candidatos quirurgicos con necesidad de vigilancia prologada
Quistes < 3 cm sin estigmas de alto riesgo o preocupantes	USE cada 3-6 meses alternando con RM. Considerer cirugia en jovenes, Buenos candidatos quirurgicos con necesidad de vigilancia prologada

*NMPI y CAM-NQM. Estigmas de alto riesgo: ictericia obstructiva, componente solido, DPP > 10 mm. hallazgos preocupantes: quiste maypr de 3 cm, quistes realzantes intraquistiscos, DPP 5-9 mm, nodule mural no captantes, cambio abrupto de caliber DPP con atrofia distal de parenquima pancreatico.

BIBLIOGRAFIA

1. Lee YS1, Paik KH, Kim HW, Lee JC, Kim J, Hwang JH. Comparison of Endoscopic Ultrasonography, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging for Pancreas Cystic Lesions. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(41):e1666
2. But DY, Poley JW. To fine needle aspiration or not? An endosonographer's approach to pancreatic cystic lesions. *Endosc Ultrasound* 2014;3:82-90.
3. Vege S, Ziring B, Jain R, Et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology* 2015;148:819–822
4. Endosonography. Third edition. Hawes, R. Fockens, P. Varadarajulu, S. Philadelphia 2015 elsevier.
5. Farrell JJ. Pancreatic cysts and guidelines. *Dig Dis Sci*. 2017 Jul;62(7):1827-1839.
6. Kadiyala,V. Lee, LS. Endosonography in the diagnosis and management of the pancreatic cysts *World J Gastrointest Endosc* 2015 March 16; 7(3): 213-223
7. Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012;12:183–197.
8. Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis*. 2013;45:703–711.
9. Hong SK, Loren DE, Rogart JN, Siddiqui AA, Sendekci JA, Bibbo M, Coben RM, Meckes DP, Kowalski TE. Targeted cyst wall puncture and aspiration during EUS-FNA increases the diagnostic yield of premalignant and malignant pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 775-782 [PMID: 22317883 DOI:10.1016/j.gie.2011.12.015].
10. Ketwaroo GA, Morteale KJ, Sawhney MS. Pancreatic Cystic Neoplasms: An Update. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016 Mar;45(1):67-81
11. Zhu, H., Jiang, F., Zhu, J., Du, Y., Jin, Z. and Li, Z., Assessment of morbidity and mortality associated with endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cystic lesions: A systematic review and meta-analysis. *Dig. Endosc.* 2017. 29: 667–675. doi:10.1111/den.12851
12. Khashab MA, Kim K, Lennon AM et al. Should we do EUS/FNA on patients with pancreatic cysts? The incremental diagnostic yield of EUS over CT/MRI for prediction of cystic neoplasms *Pancreas* 2013; 42: 717 – 721
13. Ardengh JC, Lopes CV, de Lima-Filho ER et al. Impact of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration on incidental pancreatic cysts. A prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 114– 120
14. Law JK1, Stoita A, Wever W, Gleeson FC, Dries AM, et al Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration improves the pre-operative diagnostic yield of solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas: an international multicenter case series. *Surg Endosc*. 2014 Sep;28(9):2592-8



TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DE LA PANCREATITIS AGUDA NECROTIZANTE

¹Porón, C., ²Ardengh, J., ³Nava, C., ⁴Coelho, D., ⁵Coelho, J.

¹ Gastroenterólogo, miembro de la Asoc. Guatemalteca de Gastroenterología.

²Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo. Hospital 9 de Julio.

³Docente Hospital Universitario de Maracaibo, Servicio de Gastroenterología, Maracaibo, Venezuela
Gastroenterología Universidad del Zulia - LUZ

⁴Doctor en Cirugía, Departamento de Cirugía, Universidad Federal do Rio de Janeiro
Profesor del Departamento de Cirugía da Universidad Estácio de Sá (UNESA)

Miembro titular, Sociedad Brasileira de Endoscopia Digestiva

⁵Doctor en Clínica Médica, Departamento de Clínica Médica, Universidad Federal do Rio de Janeiro
Profesor Departamento de Cirugía, Universidad Federal do Rio de Janeiro

Miembro titular, Sociedad Brasileira de Endoscopia Digestiva

1. PANCREATITIS NECROSANTE

a. Definición

La pancreatitis aguda (PA) representa una de las mayores causas gastrointestinales de ingreso en las emergencias médicas en todo mundo. 80% de los episodios de PA son leves y autolimitados. La pancreatitis aguda severa se asocia a peor pronóstico con mortalidad que se aproxima a 15%, pudiendo llegar a 30% cuando la formación de una colección fluida pancreática (CFP) tuviera necrosis infectada. Una CFP es complicación frecuente que se forma por fuga de fluido, de la licuefacción de necrosis pancreática después de un episodio de PA, pancreatitis crónica y cirugía/trauma abdominal.

La Clasificación de Atlanta (2012), que define como necrosis pancreática las áreas focales o difusas del parénquima pancreático no viable, asociada generalmente a la necrosis de la grasa peri-pancreática. Los factores que influyen en la formación y composición de una CFP son: ruptura del conducto pancreático Principal (DPP), la severidad del proceso inflamatorio y la "maduración" de la CFP en relación con el tiempo de inicio del episodio PA.

Las colecciones, se dividen en agudas (< 4 semanas) y crónicas (> 4 semanas), Estériles o infectadas, y si presentan necrosis o sin necrosis.

La primera consiste en la CFP aguda con o sin necrosis. Estos pueden progresar a la formación de pseudoquiste pancreáticos (PP), o en CFP con paredes circundantes y necrosis interior. Esta última se denomina "walled-of pancreatic necrosis" (WON) o amurallada. Estos dos últimos son colecciones crónicas con más de 4 semanas.

La diferencia entre PP y WON es la presencia de Contenido sólido. Durante semanas un foco inicial de necrosis puede expandirse En muchos casos, la necrosis pancreática progresa ampliamente sobre el espacio retroperitoneal y puede ocurrir la corrosión de vasos retroperitoneales, complicando un episodio del PA.

2. MÉTODOS DE IMAGEN EN LA NECROSIS PANCREÁTICA

a. Tomografía Computadorizada

La necrosis pancreática amurallada (WON) puede ser similar a los PP (Figura 1) a la tomografía computarizada (CT). Hay características que ayudan a identificar la presencia de residuos sólidos, con la utilización de medio de contraste. La CT tiene indicación formal la búsqueda de la etiología

del dolor abdominal y en pancreatitis tamizada al inicio como grave. Sus principales utilidades son: determinar el grado de necrosis, identificar complicaciones locales o durante la desestabilización del paciente sin causa definida Debe indicarse una tomografía trifásica para una adecuada caracterización (Figura 2).



Figura 1. TC Colección hipodensa bien circunscrita en el cuerpo del páncreas.



Figura 2. TC. Colección con borramiento de toda la glándula pancreática y grasa peri-pancreática.



b. Resonancia Magnética

Muestra los detritos sólidos, y también la presencia de fallas de llenado a la inyección del contraste. Esto indica la presencia de residuos sólidos. RM detecta con mayor precisión la presencia de necrosis y el DPP, además de no tener exposición a la radiación.

1. Tratamiento de la pancreatitis necrotizante

El tratamiento convencional de la necrosis pancreática fue durante muchos años la cirugía, pero está asociada a una alta tasa de morbilidad y mortalidad. Drenaje percutáneo, como abordaje mínimamente invasivo puede ser eficaz para un grupo seleccionado de pacientes, pero no es eficaz cuando el líquido es espeso y contiene restos necróticos.

La colocación del catéter está asociada invariablemente la colonización bacteriana y a la formación de fístulas pancreato-cutaneas de tratamiento difícil. Siendo este el principal acontecimiento adverso y suele ser necesario repetir en algunos casos.

El drenaje endoscópico es hoy la mejor manera de abordar a un paciente con WON, en comparación con las técnicas quirúrgicas y/o mínimamente invasivas, con una tasa de éxito y complicaciones similares a las anteriores.

Las ventajas de la técnica parecen ser: menor estancia hospitalaria, menor uso de antibióticos, menor probabilidad de desarrollo de insuficiencia pancreática, menor costo y menos posibilidades de lesionar los vasos sanguíneos. Esto último es porque permite la identificación del mejor lugar para la punción y aproximación del área de necrosis.

Otra ventaja es que el drenaje crea una fístula entre WON y el lumen de una viscera hueca (drenaje interno), la probabilidad de fístula es prácticamente nula en comparación con las técnicas habituales.

Lo esencial para la adopción de este tipo de tratamiento es determinar el momento preciso para indicarlo. La mayoría de las veces el tratamiento será médico centrado en la resucitación hídrica, el análisis del examen físico y el estado general del paciente. Es importante tener en cuenta que la presencia de WON de cualquier tamaño en pacientes asintomáticos con más de 4 semanas no es un criterio para indicar un procedimiento invasivo como una necrosectomía. la CFP se resolverá espontáneamente en la mayoría de los casos (Figura 3). En los casos que hay deterioro del cuadro clínico y la asociación de sepsis, el tratamiento de la colección es crucial (figura 4). Es importante y clave el tiempo para la maduración de WON, que debe ser por lo menos de 4 a 6 semanas. La indicación antes de este período es polémica, puesto que la literatura demuestra que se asocia a las altas tasas de ocurrencia de acontecimientos adversos, por ejemplo: sangrado, perforación e infección. Además, la sospecha clínica y los métodos de imagen tienen un papel importante para definir sitio anatómico, compromiso vascular y la situación del muro de la WON a ser tratada.

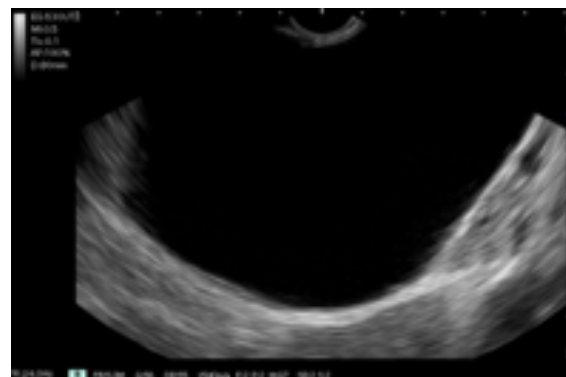


Figura 3. Imagen eco-endoscópica hipoeecogénica de gran volumen que afecta al cuerpo del páncreas. Es un PP que ocurrió después de una punción con "trucut"

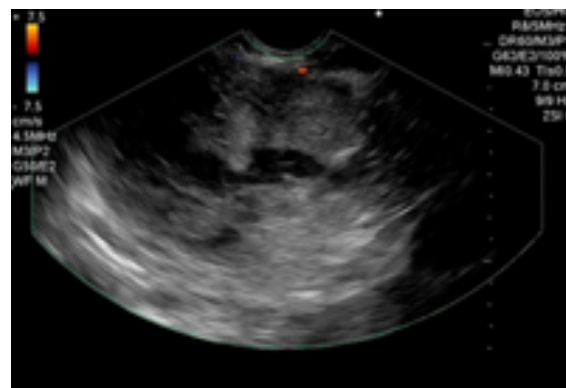
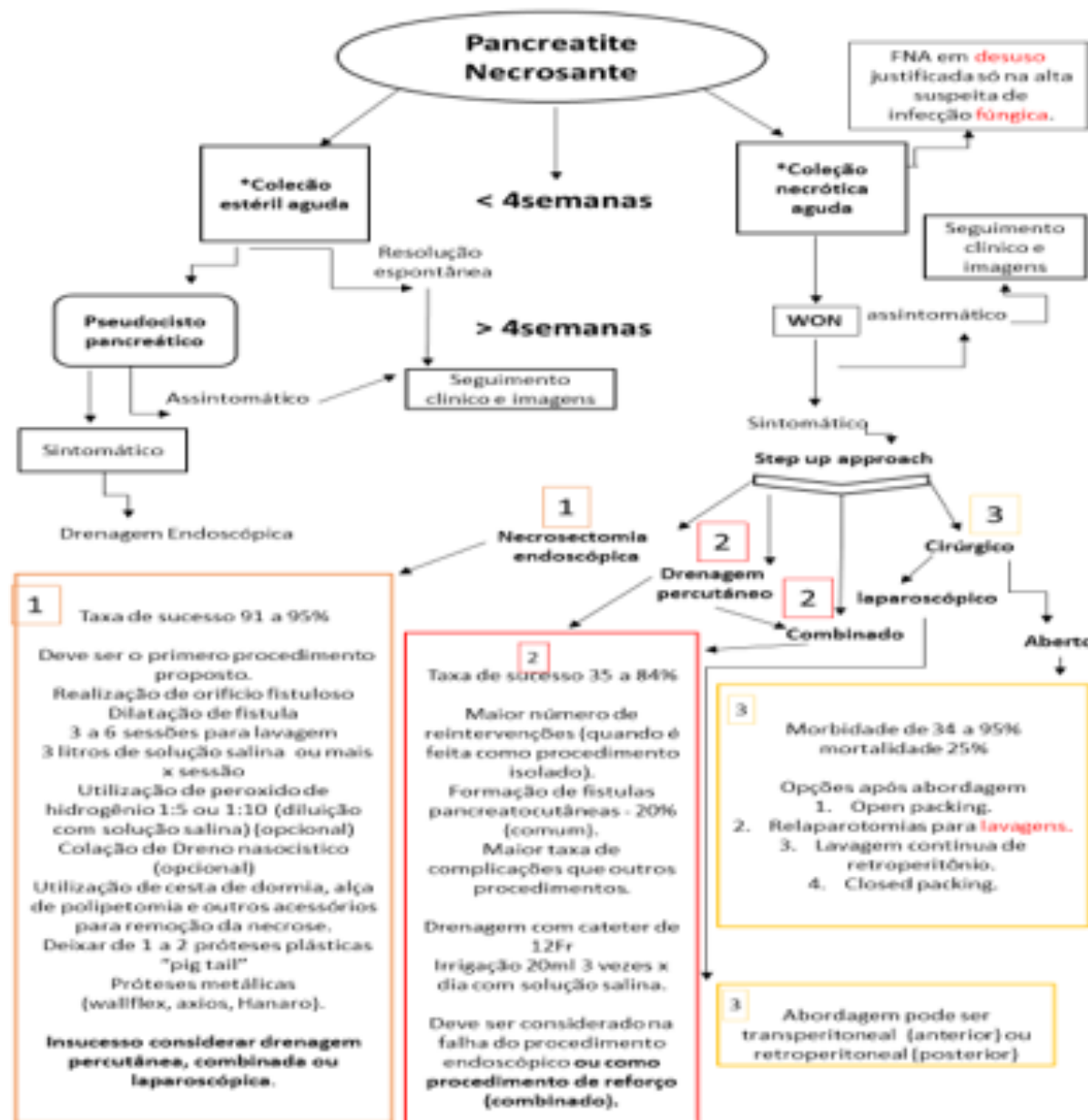


Figura 4. Imagen ecoendoscópica de WON bien delimitada, con abundantes detritos.

MANEJO DA NECROSE PANCREÁTICA EM PANCREATITE NECROSANTE



*As coleções agudas não são manejadas a maioria das vezes cirurgicamente.

*A literatura reporta maiores complicações se o procedimento é realizado antes dos 4 semanas

*A intervenção endoscópica e cirúrgica neste período só tem justificativa no síndrome compartimental, deterioração e sepsis por causa desta depois de tratamento médico.

Cuadro 1. Algoritmo de manejo racional de la necrosis pancreática.

3. NECROSECTOMIA ENDOSCÓPICA

El drenaje endoscópico de CPF ha sido realizado por más de dos décadas. El tratamiento WON infectada es un desafío clínico que debe ser abordado de una manera racional y consciente. El desarrollo de ultrasonido endoscópico (USE) amplió las indicaciones para el drenaje endoscópico de colecciones sin abultamiento de la pared del sistema digestivo, en pacientes considerados de alto riesgo.

La terapia endoscópica puede ser realizada por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) asociada a esfinterotomía e inserción de prótesis en el DPP, o drenaje transpapilar. Al identificar la presencia de abultamiento ya sea que gástrico o duodenal, es posible que la de prótesis para realizar drenaje con Dilatación de este orificio para intentar un drenaje más agresivo en casos seleccionados.

El drenaje ecoguiado puede ser transmural con la inserción de un stent metálico biliar (figura 5) o plástico (figura 6). La punción guiada por USE asiste para aspirar a la CFP y crear tracto de ingreso a la WON. Luego de ello procede a la dilatación del orificio fistuloso, necrosectomía endoscópica y el lavado minucioso asociado con la creación de una fístula (gastrocística, duodenocística y/o esofagocística)

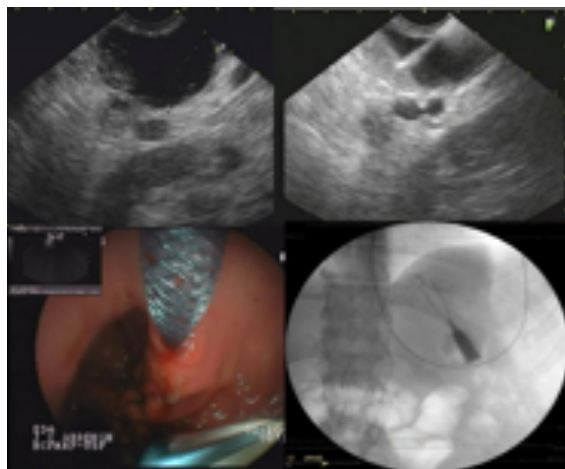


Figura 5. Secuencia del procedimiento ecoguiado para El drenaje de un PP. Identificación de la colección por USE; Punción con aguja de 19G y la inserción de la guía de alambre. Luego la inserción de la prótesis metálica biliar dentro de la colección.

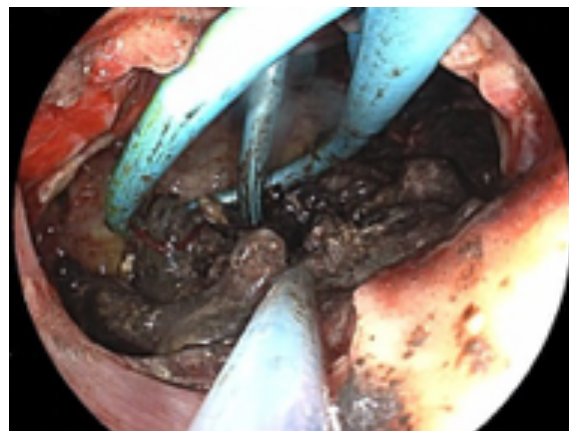


Figura 6. Imagen endoscópica Del orificio creado por la dilatación con balón hidrostático Y el posicionamiento dentro de la cavidad Con necrosis de tres prótesis tipo "pig tail".

a. Evaluación previa al drenaje

Los objetivos de la evaluación previa al drenaje incluyen: determinar si la colección se puede drenar de forma segura, identificar la presencia de coagulopatía y/o trombocitopenia. TC abdominal con contraste o RMN. La combinación de la historia clínica (PA), las características de la CFP por USE y análisis del contenido fluido de la CFP permiten confirmar el diagnóstico antes de la realización del drenaje. Esto es de suma importancia para evitar tratamientos endoscópicos en pacientes con CFP confundidas con quistes neoplásicos.

b. Equipo

Son utilizados duodenoscópios de Vista lateral con canal de trabajo terapéutico. Gastroscopio terapéutico y/o pediátricos pueden ser utilizados para la aspiración y eliminación de detritos en una WON. Ecoendoscopio lineal con canal de trabajo de 3,2 y 3,8 milímetros son el equipo preferido, para el paso de stents "pig tail" de 10F o prótesis metálicas autoexpandibles tipo AXIOS o Hanaro.

c. Accesorios

Inicia el Procedimiento con la aguja de punción de 19 G. En esta aguja es posible pasar un guía de 0,035. La fístula creada debe ser ampliada utilizando balón guiado de 20 mm (Maxforce; Microvasive). Otro accesorio para necrosectomía son los cistóstomos de 6,5 F o 8,5F (EndoFlex, Voerde, Alemania), estos amplían el área de punción, antes de liberar de un stent o para crear la "ventana de entrada" a la WON. La mayor parte de autores especializados la técnica, recomiendan evaluar la integridad del conducto pancreático principal mediante la CPRE. No nos incluimos en esta práctica por carecer de estudios controlados que apoyen dicha conducta.

La decisión de intervenir por vía endoscópica en pacientes



con WON estéril debe ser evaluado cuidadosamente. Este procedimiento tiene una alta tasa de complicaciones, y tiende a involucrar pacientes gravemente enfermos. Debe ser realizada una vez que la colección organice (> 4 semanas). Pacientes con una WON infectada, ictericia y/o obstruye el sistema digestivo, debe considerarse drenar con prontitud. La ausencia de prominencia de WON en la pared del sistema digestivo, la presencia de hipertensión portal (que representa alta Probabilidad de sangrado), y la necesidad de excluir una neoplasia quística del páncreas son argumentos razonables para el uso de USE como medio de drenaje endoscópico más eficaz.

Sólo endoscopistas especializados en USE deben ejecutar estos procedimientos. Además, debe realizarse en un hospital terciario donde los cirujanos biliopancreáticos, y radiólogos intervencionistas están involucrados en el caso de un evento adverso. Todos los pacientes deben recibir

antibióticos antes y durante el procedimiento.

d. Descripción del procedimiento

El drenaje transmural es el método preferido. se inicia el procedimiento con aguja 19G para punción o con un cistótomo. Recientemente el uso de “hot axios” ha facilitado el proceso porque punción, paso de guía, cistotomo y stent están acoplados a un solo accesorio

Después de penetrar en la WON, a través de la pared del sistema digestivo, con la ayuda de un alambre guía de 0.035, se expande el orificio hasta 20 mm con dilatador de balón. La abertura permite que el líquido (PP) o material sólido (WON) sea eliminado a través de prótesis. usualmente dos stents “pig tail” de 10F o una prótesis metálica autoexpansible tipo carrete (“hot axios”, axios o Hannaro). se individualiza cada caso y puede ser necesario programar múltiples sesiones (figura 7).

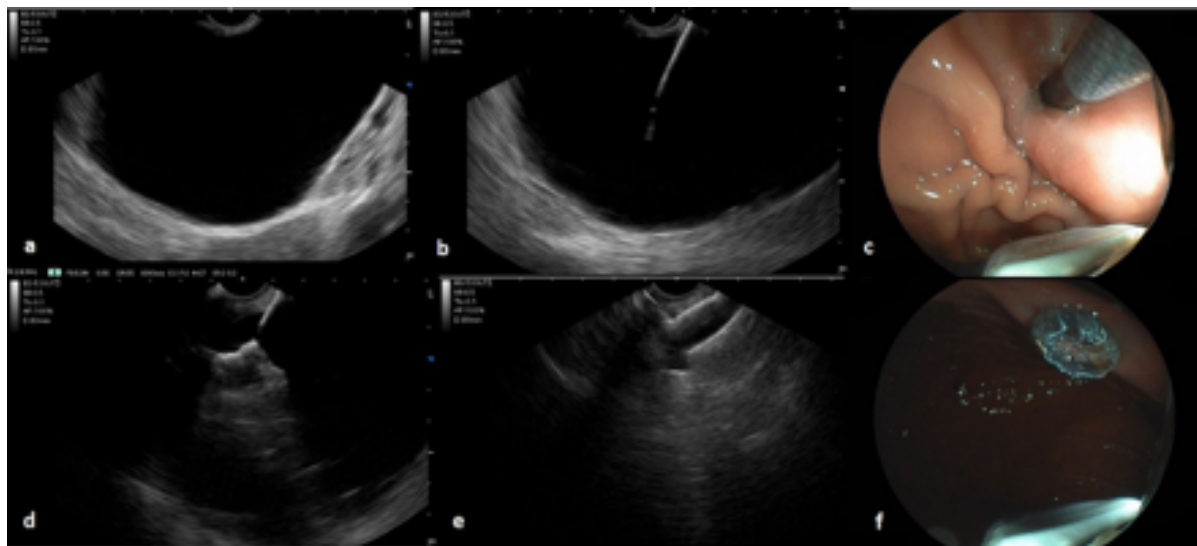


Figura 7. (a) Imagen ecoendoscópica PP; (b) imagen del momento de la punción con aguja 19G; (c) Imagen Introducción de la prótesis metálica autoexpansible del tipo “Carrete”; (d) Momento de disparo La prótesis con la apertura del “flap” distal (e) imagen ecoendoscópica de la prótesis abierta después de la dilatación con balón de 12 mm y (f) imagen endoscópica del borde proximal de la prótesis.



La técnica de necrosectomía endoscópica y el lavado se lleva a cabo en nuestro servicio cada 7 días o según demande el Cuadro clínico del paciente. Debe realizarse lavados hasta la evacuación completa del líquido y necrosis purulenta. La valoración de la persistencia de material necrótico puede ser por ultrasonido abdominal, CT o EUS. Canastas de Dormia, asas de polipectomía o pinzas para la extracción

de cuerpos extraños, además de otros accesorios, pueden ser usados para remover el material necrótico (figura 8). El lavado endoscópico se realiza utilizando un catéter spray de 10F conectado a un sistema de "Water-Jet Endo" (Pauldrach Medical GmbH, Garbsen, Alemania).

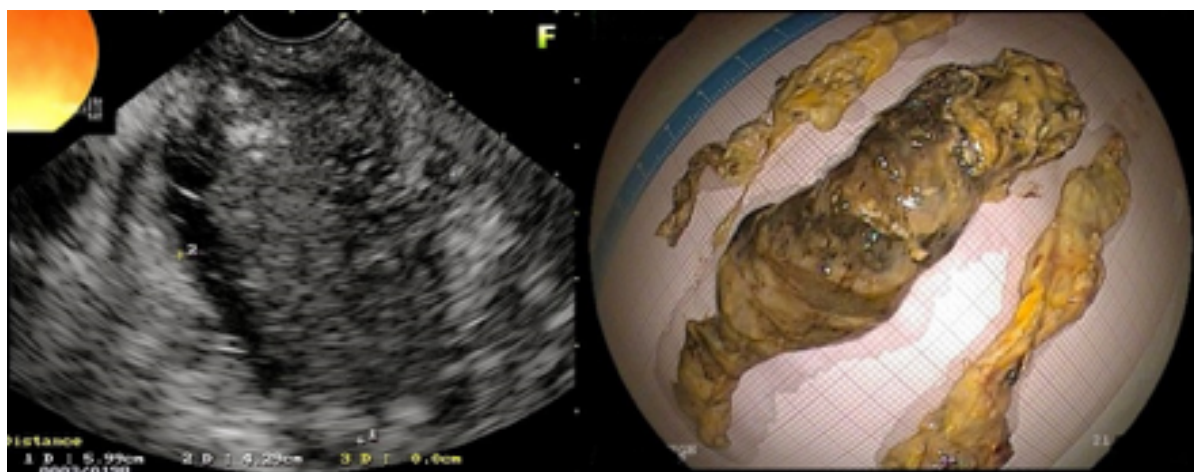


Figura 8. (a) imagen de USE de una WON. (b) imagen Del tejido necrótico quitado con la ayuda de las cestas y de asas de polipectomía

1. Prótesis plásticas o metálicas

Convencionalmente se ha usado prótesis plásticas tipo "pig-tail" de 10Fr. Las prótesis plásticas tienen la función de mantener el orificio abierto para los nuevos procedimientos y sólo sirve para el contenido líquido que se evacue (alrededor o dentro de ellas). Para contenido de la colección espeso, no suele proporcionar un buen drenaje. Sin embargo, las prótesis plásticas siguen siendo utilizadas para única y exclusivamente mantener agujero abierto para futuras sesiones de drenaje caso ser necesario.

Siguiendo la lógica de que cuanto mayor sea el lumen de la prótesis, más eficaz será el drenaje, las prótesis metálicas autoexpansibles fueron idealizadas. Berzosa et al, realizaron drenaje con las prótesis biliares de metal en dos pacientes con éxito, sin recurrencia después del procedimiento. Antillon et al, informaron de un caso en el que se utilizó una prótesis metálica autoexpansible esofágica removible para facilitar el drenaje de la necrosis pancreática infectada, realizando después varias necrosectomías. Recientemente las Prótesis metálicas autoexpansibles tipo Axios, Xlumen o Hanaro, permiten la entrada de endoscopios a través de ella para llevar a cabo la necrosectomía con mayor facilidad. Shah et al, tuvieron éxito técnico y clínico en 10 de 11 Pacientes con WON. Rinninella et al, estudiaron 46

pacientes, en los cuales la tasa de éxito fue 90 %. La tasa de complicaciones fue 5,4%. Estos autores concluyen que se necesitan más estudios para evaluar mejor la evolución de la necrosectomía con este accesorio. Otros trabajos demuestran que el sangrado, la migración y la perforación pueden ocurrir cuando usamos este tipo de prótesis, pero con tasas bajas.

4. Evolución de Necrosectomía Endoscópica

El drenaje endoscópico PP transpapilar fue descrita por primera vez por Gebhardt en 1985. En 1996, Baron. Et al. describen la irrigación de WON con un drenaje nasal colocado en el interior de la CFP. Seifert et al (2000) fueron los primeros en describir el uso de USE para el abordaje transmural en WON infectada, seguida de dilatación de la fístula creada para la realización del desbridamiento endoscópico directo. En este estudio, la fenestración de la pared gástrica y el desbridamiento de necrosis infectada por pneumoretroperitonioscopia directa fue realizada en tres pacientes. Esta Estrategia llevó a una mejora clínica rápida y sin complicaciones serias.

Giovannini et al (2001) reportaron su experiencia con el drenaje guiado de PP e CFP infectadas en 35 pacientes. Veinte pacientes presentaron infección de la CFP, localizados



en la cola del páncreas (17) o adyacente a la pared gástrica³. La colocación de un dren nasoquístico de 7F tuvo éxito en 18/20 pacientes. Los otros dos pacientes necesitaron de cirugía. Seguimiento a 27 meses, se observaron dos recaídas. Park et al (2001) evaluó la viabilidad, seguridad y eficiencia del drenaje endoscópico transmural para CFPs infectadas que comprimirían la luz intestinal. En este estudio se drenaron 11 pacientes por vía endoscópica. Diez (91%) desaparecieron completamente después de la colocación de stent que permanecido por 32 días en promedio. En dos pacientes se requirió un catéter nasopancreático para irrigar (para diluir el pus espeso y desintegrar los restos necróticos). Hubo un caso de sangrado. La tasa de recurrencia fue 13% en 18 meses.

Baron et al (2002) compararon los resultados del drenaje endoscópico de la necrosis pancreática aguda, PP agudos y crónicos. Este estudio retrospectivo, los pacientes con necrosis y pseudoquistes tuvieron resolución completa después del drenaje endoscópico con tasas de 72% a 74%, respectivamente. 92% PP agudos resolvieron adecuadamente. Las complicaciones fueron más frecuentes cuando fue drenaje de necrosis (37%) comparado con PP crónicos (17%) o PP agudos (19%). La recidiva de CFP fue más frecuente con el antecedente de necrosis (29%) comparado con PP agudos (9%) y PP crónicos (12%).

Otros estudios publicados han demostrado la eficacia del tratamiento endoscópico de WON y PP infectados. Seewald et al (2005) realizaron un estudio retrospectivo de CFP infectadas. Todos los casos fueron considerados pobres candidatos quirúrgicos. El tratamiento incluyó drenaje transmural ecoguiado con o sin drenaje transpapilar, seguido de dilatación con balón de la fístula (cistogastrostomía o cistoduodenostomía). La necrosectomía endoscópica se realizó diariamente, lavando con solución salina, y se selló la fístula pancreática por N-butil-2-cianoacrilato. 13 pacientes consecutivos, 5 con necrosis pancreática infectada, y 8 con PP infectados. Hubo éxito en resolver WON o PP infectado en 12 de 13 pacientes, con un seguimiento de 9,5 meses. un paciente necesitó drenaje quirúrgico. Dos pacientes con síndrome de ruptura de DPP resolvieron luego de 2-4 meses. 1 necesitó resección de la cabeza del páncreas. 3 casos de hemorragia durante la necrosectomía que fue controlada de manera inmediata. El promedio de necrosectomía por paciente fue de 7. Hookey et al (2006) evaluaron los resultados de drenaje endoscópico de CFP. 8 WON y 9 PP infectados. El éxito clínico y técnico de WON fue de 25 % y 50% respectivamente. 6 de 8 tuvieron catéter nasopancreático y uno de ellos presentó recurrencia. PP infectado en 7/9 se colocó un drenaje nasocístico. Todos los procedimientos tuvieron éxito técnico, y 8/9 (88,9%) pacientes tuvieron éxito clínico.

Papachristou et al (2007) realizaron un análisis retrospectivo en 53 pacientes sometidos a drenaje endoscópica transmural/

desbridamiento de WON estéril²⁷ e infectado²⁶. En promedio 3 sesiones fueron realizadas por paciente. El éxito técnico fue de 81%⁴³ y persistencia de WON en 19%¹⁰. 21 pacientes (40%) necesitaron drenaje radiológico complementario y 12 pacientes (23%) cirugía debido a la persistencia de necrosis organizada (3), recidiva², fístula cutánea², falla técnica (1), persistencia de dolor (1), obstrucción colónica (1) y perforación (1). Lopes et al (2007) realizaron un análisis retrospectivo de 51 pacientes sometidos a drenaje transmural ecoguiado de colecciones pancreáticas. Veintiséis pacientes presentaban CFP infectada. En este estudio no hubo mas complicaciones del drenaje de WON infectada comparado con otro tipo de CPF. El drenaje nasocístico no disminuyó la tasa de complicaciones o acortó el tiempo de resolución. La colocación de 2 stent si redujo la tasa de complicaciones.

Coelho & Ardengh en 2008 trataron 56 pacientes con WON. 49/56 (87%) pacientes tuvieron éxito en drenar con la técnica de dilatación con balón de 20 mm en sesiones cada 7 días. Durante ese período 3 casos recidivaron y no hubo ningún caso de mortalidad. Seifert et al (2009) publicaron un estudio multicéntrico que evaluó la necrosectomía endoscópica en 93 pacientes con 80% de éxito clínico, 23% de complicaciones y 7,5% de mortalidad. Gardner et al (2011) estudiaron 104 pacientes con WON con resolución de 91% y complicaciones después del procedimiento de 14%. 3 requirieron cirugía por sangrado y 5 fallecieron por varias causas. un grupo holandés de estudio de pancreatitis aguda (2012) publicó estudio multicéntrico mostrando superioridad de la necrosectomía endoscópica versus cirugía con menor falla orgánica (0 % vs 50%), formación de fistulas pancreáticas (10% vs 70%) y menor nivel de IL-6 (p 0,03). En 2014 Tan et al en un estudio retrospectivo demostraron que la necrosectomía endoscópica tiene menos complicaciones y menor tiempo de internación menor comparado con la cirugía

5. CONCLUSION

La necrosectomía endoscópica es de los procedimientos mínimamente invasivos más avanzados desarrollados en el este siglo. Tiene la ventaja de disminuir las tasas de morbilidad, mortalidad, costos y riesgo, cuando se realiza por personal capacitado para dicha intervención. Su realización requiere un equipo multidisciplinario de gastroenterólogos, cirujanos, intensivistas y personal auxiliar en instalaciones que tengan los recursos necesarios.

6. REFERENCIAS Y LITERATURA RECOMENDADA

1. Ardengh JC, Coelho DE, Coelho JF, de Lima LF, dos Santos JS, Modena JL. Single-step EUS-guided endoscopic treatment for sterile pancreatic collections: a single-center experience. Dig Dis 2008;26:370-6.
2. Ardengh JC, Ferrari A, Libera ED. Endosonography-guided treatment of pancreatic pseudocysts. Endoscopy



2000;32:A38(P100).

3. Baron TH, Thaggard WG, Morgan DE, Stanley RJ. Endoscopic therapy for organized pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1996;111:755-64.

4. Bradley EL, 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586-90.

5. Coelho D, Ardengh JC, Eulalio JM, Manso JE, Monkemuller K, Coelho JF. Management of infected and sterile pancreatic necrosis by programmed endoscopic necrosectomy. *Dig Dis* 2008;26:364-9.

6. Coelho DE, Ardengh JC, Carballo MT, de Lima-Filho ER, Baron TH, Coelho JF. Clinicopathologic Characteristics and Endoscopic Treatment of Post-Traumatic Pancreatic Pseudocysts. *Pancreas* 2011;40:469-73.

7. Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Makary MA, Mostafavi A, McGrath D, Warshaw AL. Debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1998;228:676-84.

8. Seewald S, Groth S, Omar S, et al. Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm (videos). *Gastrointest Endosc* 2005;62:92-100.

ULTRASONIDO ENDOSCOPICO DIGESTIVO: EXPERIENCIA INICIAL EN GUATEMALA

Porón, C

Medicina Interna. Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Ultrasonido Endoscópico, miembro de la Asoc. Guatemalteca de Gastroenterología.

RESUMEN

Introducción: recientemente en Guatemala se cuenta con disponibilidad de ecoendoscopia digestiva (llamada también ultrasonido endoscópico o Endosonografía) La experiencia está en desarrollo, con limitantes de costo de equipo y el desconocimiento de las indicaciones de la ecoendoscopia. Procedimientos terapéuticos siguen evolucionando, por lo que las utilidades se expanden, siendo sin duda una de las áreas de mayor innovación en gastroenterología. **Objetivo:** Reportar la experiencia en ecoendoscopia en Guatemala. **Materiales y Métodos:** Se realiza un estudio retrospectivo de las ecoendoscopia (USE) realizadas en una clínica ambulatoria (centro de referencia en Guatemala), desde mayo de 2016 a diciembre del 2018. recogiendo datos de diagnóstico endosonográfico, biopsia aspiración con aguja fina y citología. Los resultados se reportaron con estadística descriptiva. **Resultados:** Se realizaron 70 ecoendoscopia, de las cuales 27 (38%) fueron mujeres y 43 (62%) hombres. La edad media fue 54 ± 15.1 años (rango: 23-84) 55,3% correspondieron a pacientes mayores de 50 años. De los exámenes realizados todos fueron en el tracto digestivo superior. diagnósticos más frecuentes en las USE en el tracto digestivo superior fueron: Estudio de pancreatitis crónica y aguda (25%), GIST (20%), lesiones sólidas de páncreas (21%) siendo carcinoma de células ductales la más frecuente (8.5% del total). estadiaje de neoplasias primaria del tubo digestivo (13%). Se realizaron un total de 20 (28.5%) biopsias aspiración con aguja fina (BAAF). No se reportó complicación alguna. **Conclusiones:** Los resultados de este trabajo, que resume veinte meses de experiencia en nuestra institución, pretenden contribuir a difundir la aplicación de la USE en nuestro medio. A pesar del diseño y la muestra pequeña son limitantes, los resultados de la ecoendoscopia son catalogados como procedimiento útil y seguro para el diagnóstico de diferentes patologías del tracto gastrointestinal. Entrenamiento formal presencial es indispensable para diagnósticos adecuados.

Palabras clave: ecoendoscopia; ultrasonido endoscópico; Endosonografía; Biopsia por punción; Citodiagnóstico.

Introducción

En 1980 se introdujo el primer ultrasonido endoscópico en la práctica clínica, y desde entonces técnica y equipamiento siguen en desarrollo. Su uso es fundamental en lesiones de la pared del tubo digestivo y en algunas afecciones pancreáticas y nodos linfáticos. La posibilidad de obtener biopsias y realizar procedimientos terapéuticos han ampliado su uso.¹⁻⁴ A continuación se presenta una revisión de los procedimientos más comunes y de la evidencia obtenida en la práctica clínica. En la tabla 1 menciona sus usos diagnósticos más comunes.

Tabla 1: Usos diagnóstico de USE

Estadio cáncer gastrointestinal
Gastroesofágico
Rectal
Ampular
Lesiones malignas y benignas (caracterización y biopsia AAF)
Páncreas (sólidas y quísticas)
Vesícula biliar
Árbol biliar (lesiones sólidas)
Lesiones subepiteliales
Masa mediastinal y retroperitoneal
Enfermedad litiasica
Enfermedades inflamatorias pancreáticas

RESULTADOS

Un total de 70 ecoendoscopías se realizaron en el periodo de mayo de 2016 a diciembre de 2018. De los 70 exámenes realizados, 27 (38%) correspondieron a mujeres y 43 (62%) a varones, con una edad media de 54 ± 15.1 años (rango:23-84 años). El 55,3% de los pacientes sometidos a USE fueron mayores de 50 años (Tabla 2).

Tabla 2: grupos de edad sometidos a USE

Grupo de edad	n	%
< 30 años	7	10
31-40	10	14
41-50	7	10
51-60	19	27
61-70	14	21
>71	13	18

Todos los exámenes realizados fueron realizados en el tracto digestivo superior. los diagnósticos más frecuentes diagnósticos más frecuentes en las USE en el tracto digestivo superior fueron: Estudio de pancreatitis crónica y aguda (25%), GIST (20%), lesiones solidas de páncreas (21%) siendo carcinoma de células ductales la más frecuente (8.5% del total). estadiaje de neoplasias primaria del tubo digestivo (13%) lesiones quísticas del páncreas (6,1%); patología pancreática benigna (3 %); la patología biliar benigna (1.4%) y otros diagnósticos (3,2%) que correspondían a varices gástricas¹, adenomegalia mediastinal¹, engrosamiento difuso de segunda capa gástrica¹ y estenosis pilórica¹

Cerca a 30 por ciento de los casos se realizo punción ecoguiada para diagnostico citológico. Se repitió en segunda sesión 2 casos por indicación del medico patólogo para optimizar la muestra. En todos los casos se contó con patólogo en sitio de la punción. Dicha medida optimiza la calidad de la muestra, mientras que el diagnostico se entrega días después.

Tabla 3. Resultado análisis de punciones guiadas por USE

39	f	Tumor neuroendocrino	1.5 x 2.4	22	Pancreático	cabeza
70	m	adenocarcinoma gástrico	difuso	22	Gástrico	cuerpo
57	m	Adenocarcinoma de páncreas		19	Gástrico	antro
68	f	Adenocarcinoma de páncreas	2.6 x 1.9	22	Pancreático	cabeza
65	m	Adenocarcinoma de páncreas	1.5	22	pancreático	cabeza
62	f	Adenocarcinoma de páncreas	2.3	22		cuello
45	m	Adenocarcinoma de páncreas	4 x 3.5	22	Pancreático	cabeza
44	m	adenocarcinoma union E-G	1.83 x 1.6	25	Gástrico	union GE
50	f	GIST	2.5 x 2.4	22	Gástrico	fondo
71	m	GIST	2.2 x 2.1	22	Gástrico	fondo
68	m	GIST	3.4 x 2.7	22	Gástrico	fondo
51	M	GIST	1.25	22	Gástrico	fondo
48	m	GIST	2	19	Gastrico	fondo
60	m	GIST	1.8	22	gastrico	antro
32	m	GIST	1.9 x 1.9	22	Gástrico	antro
60	f	neoplasia quística serosa	2x3	22	Páncreático	cabeza
64	f	Páncreas Ectópico	1.6 x 0.7	22	Gástrico	antro
33	m	quiste simple	2 x 1	22	Páncreático	cabeza
58	m	duplicación entérica	1.2 x 1.5	22	Gástrico	cuerpo
84	f	Timoma	3 x 2.7	22	Esofágico	tercio medio

casos seleccionados de la serie

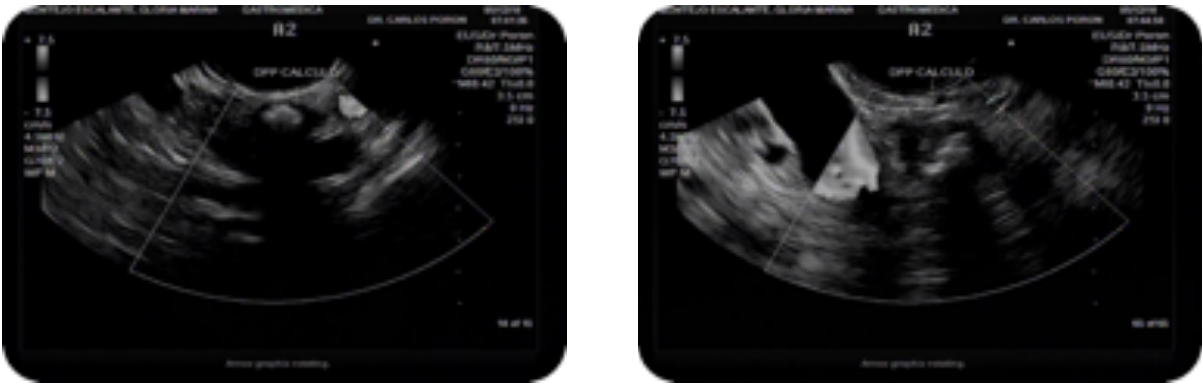


Figura 1. Paciente femenina con episodios de dolor abdominal y diabetes de reciente inicio. Tomografía y resonancia magnética sin lesiones visibles. Ultrasonido endoscópico detecto cambios pancreatitis crónica establecida. Notoria la presencia de cálculos intraductales y patron de “panal de abeja”.

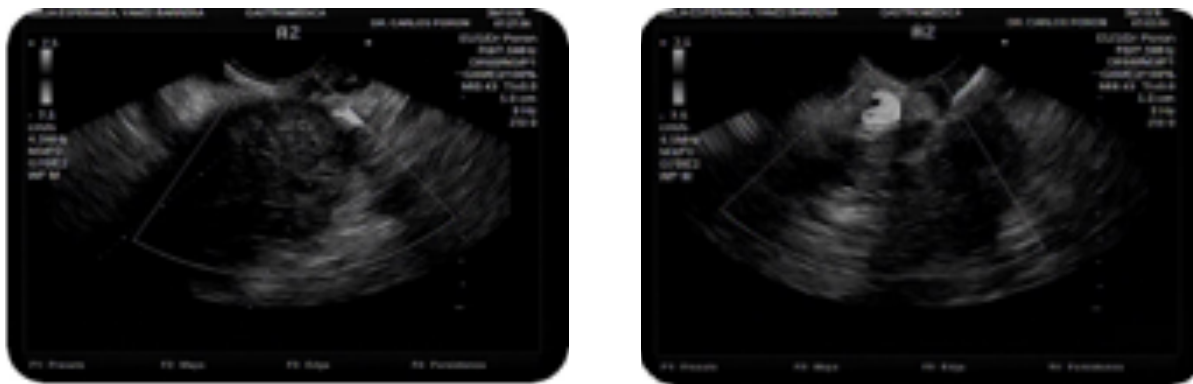
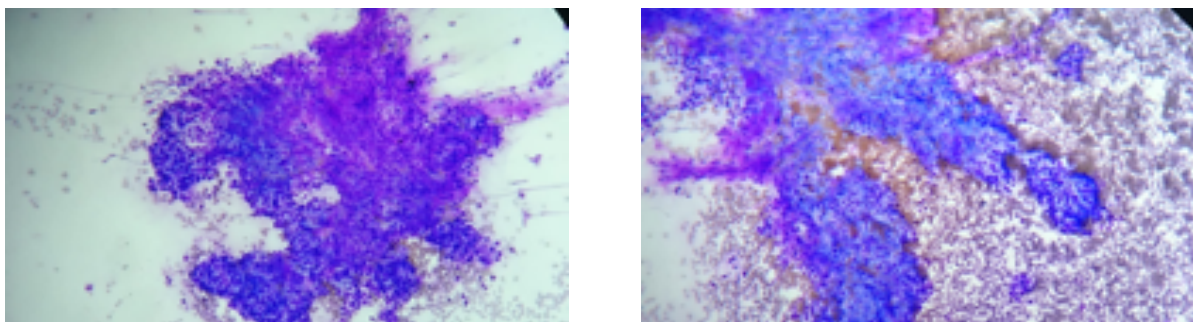


Figura 2. Paciente femenina con dolor abdominal. Tomografía abdominal de lesión hipodensa en cabeza de páncreas mal definida. Ecoendoscopia confirma presencia de lesión mayor a 2 cm, con acometimiento vascular porta mayor al 50%. En imagen de la derecha se visualiza punción guiada. Análisis de la punción reporta adenocarcinoma pancreático.



Microfotografía de material obtenido por punción de masa pancreática. Diagnóstico: carcinoma de células ductales.



DISCUSIÓN

El ultrasonido endoscópico es de utilidad en el diagnóstico y estadiaje de una amplia variedad de lesiones benignas y malignas del tracto gastrointestinal, además de la obtención de muestras para estudio citológico a través de la biopsia con aguja fina (BAAF) de lesiones propias o adyacentes a la pared del tubo digestivo.

La USE diagnóstica sin BAAF es un procedimiento seguro con una tasa de complicaciones comparable con la endoscopia diagnóstica del tracto gastrointestinal superior⁵. En 3207 pacientes evaluados en un centro de referencia de Francia⁶, la tasa de morbilidad para la USE diagnóstica fue estimada en 0,093%, aumentando a 2,2% cuando se asocia la BAAF, siendo más frecuente las complicaciones asociadas a la sedación en las USE diagnósticas y las relacionadas al intervencionismo en las USEBAAF. En una reciente revisión sistemática se concluye que la USE-BAAF es un procedimiento seguro con un riesgo relativamente bajo de morbilidad (0,98%) y de mortalidad (0,02%)⁷. En nuestro estudio no se presentó ninguna complicación asociada al procedimiento o BAAF, más aun teniendo en cuenta que nuestra población de pacientes es mayoritariamente adulta mayor, lo cual no fue limitación para la realización del examen.

En lesiones subepiteliales (LSE), la USE es considerada como el mejor método diagnóstico, ya que permite definir con certeza la capa de origen de dicha lesión, pudiendo predecir en determinados casos la naturaleza del tumor con una sensibilidad de 95%^{8,9} por medio de las características ecográficas, además de hacer el diagnóstico diferencial con una compresión extrínseca con una sensibilidad del 100%¹⁰. Estos tumores se pueden localizar desde esófago hasta el ano, aunque su localización más frecuente es la gástrica (60 a 70%), seguida del esófago e intestino delgado (20 a 30%)¹¹. En nuestro trabajo la LSE gástrica se presentó en el mas de un tercio de los casos, siendo la mayoría diagnosticados como GIST.

La USE permite explorar el área bilio-pancreática con facilidad¹². Esto explica la variedad de diagnósticos reportados en nuestra serie, en cuanto a la patología pancreática y biliar benigna. El desarrollo creciente de la USE ha conducido al cambio en el manejo clínico de los pacientes con estas patologías, no obstante se considera que todavía debería ser más extendida dados los altos beneficios logrados con ella para el correcto manejo de nuestros pacientes¹³. Se ha mostrado muy efectiva tanto en patologías benignas como pancreatitis agudas¹⁴, crónicas¹⁵ o litiasis biliar¹⁶ e incluso en la detección de pequeños tumores pancreáticos¹⁷.

En relación al cáncer de páncreas algunos autores consideran que debería ser empleada como técnica inicial evitando el uso de otras técnicas diagnósticas¹⁸ y

esta consideración es clave debido a que se trata de una neoplasia que tiene un pobre pronóstico. La USE es además una de las técnicas más sensibles para detectar la existencia de tumores pancreáticos, especialmente en pacientes con tumores menores de 2,5 cm de diámetro. Tiene una precisión diagnóstica^{19,20} significativamente superior a la del TAC, con sensibilidad del USE para la detección del cáncer pancreático es aproximadamente 97%²¹, mostrando una mejor sensibilidad que la ultrasonografía transabdominal (67-74%) y la tomografía convencional (77-86%)^{22,23}. En contraste a esta alta sensibilidad, la especificidad de la USE es limitada en particular cuando están presentes cambios inflamatorios al mismo tiempo, llegando a tener un valor predictivo negativo de 60% en pacientes con pancreatitis crónica concomitante²⁴. Además, es bien conocido, que la USE permite la detección en un estadio muy temprano del desarrollo de la neoplasia pancreática²⁵. En nuestra serie, tuvimos 6 pacientes con diagnóstico de cáncer pancreático, sin embargo, 3 pacientes ya tenían la enfermedad avanzada al momento de la evaluación ecoendoscópica.

Actualmente, la USE y la colangiografía por resonancia magnética son las técnicas que han demostrado una mayor utilidad en el diagnóstico de la coledocolitiasis. En un estudio comparativo entre la ecoendoscopia y la colangiografía por resonancia magnética realizado en pacientes con sospecha de coledocolitiasis, el ultrasonido endoscópico tuvo una especificidad superior²⁶. De hecho, la USE ha demostrado ser superior tanto a la resonancia magnética como a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica^{27,28} en el diagnóstico de la microlitiasis, por lo cual se considera que es la técnica con mayor precisión en el diagnóstico de coledocolitiasis. Apenas 2 casos fueron indicados por dicha sospecha.

El desarrollo de la biopsia aspiración por aguja fina (BAAF) y su acoplamiento a la endosonografía contribuyó decididamente al incremento de la popularidad de éste examen. Además se sabe que tiene un claro impacto sobre el manejo terapéutico de pacientes por suministrar diagnóstico de tejido definitivo de lesiones delineadas por la USE. Se considera procedimiento seguro con baja tasa de complicaciones. Las complicaciones más frecuentes reportadas en 10941 pacientes sometidos a BAAF⁶ fueron dolor (34%) y pancreatitis (33%), seguido de sangrado (13%) y episodios de fiebre (11%), mientras que la perforación ocurrió en el 2% de los procedimientos. En nuestra investigación no se presentó ninguna complicación.

Aunque la efectividad en el diagnóstico depende de la experiencia del endoscopista, otros factores relacionados al citopatólogo también son reportados: buena comunicación con el citopatólogo, muestreo adecuado de la lesión, manejo correcto del espécimen, destreza para determinar la necesidad de muestra adicional para estudios especiales y certeza en la interpretación³¹. La importancia de la presencia



del citopatólogo en la sala de endoscopia es útil para valorar la calidad de la muestra obtenida, disminuir el número de muestras inadecuadas o disminuir el número de punciones efectuadas³²⁻³⁴. Nuestra experiencia en USE-BAAF es aún pequeña como para tener una conclusión definitiva acerca de la utilidad del citopatólogo en sala, sin embargo tenemos la percepción de que su presencia en sala de endoscopia fue determinante en la calidad de las muestras obtenidas con lo que se disminuyen el número de punciones a realizar.

La BAAF ha aumentado la precisión del EUS para establecer diagnósticos de patologías en el páncreas con una eficacia general de precisión que oscila entre el 76 y 90%³⁶. Como ya se ha mencionado, la USE tiene una alta exactitud en el diagnóstico y estadiaje del adenocarcinoma pancreático (mayor a 85%)³⁷. En conclusión, en experiencia actual las USE fueron realizados más frecuentemente en hombres, con predominio de pacientes mayores de 50 años de edad. Este procedimiento fue realizado solo en patología tracto superior, por lo que transmitir la disponibilidad a cirujanos colorrectales, cirujanos generales y oncologicos será una tarea por emprender. Se realizaron un total de 20 (28%) biopsias aspiración con aguja fina (BAAF). No se reportó ninguna complicación asociada a la USE o BAAF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tio TL, Tygat GN. Endoscopic ultrasonography of an ar teriovenous malformation in gastric polyp . Endoscopy. 1986;18(4):156-8. [Links]
2. Clinical applications of endoscopic ultrasonography in gas troenterology--state of the art 1993. Results of a consensus conference, Orlando, Florida, 19 January 1993 . Endoscopy. 1993;25(5):358-66. [Links]
3. Dietrich CF. Ultrasonido Endoscópico. Atlas y Manual Introductorio. 1ªed. Caracas: Amolca; 2009. [Links]
4. Espejo H. La historia de la gastroenterología en el Hospital Rebagliati. Revista Enfermedades del Aparato Digestivo (Perú). 2001;4(3):5-20. [Links]
5. Adler DG, Jacobson BC, Davila RE, Hirota WK, Leighton JA, Qureshi WA, et al. ASGE guideline: complications of EUS . Gastrointest Endosc. 2005;61(1):8-12. [Links]
6. Bournet B, Miguere I, Delacroix M, Vigouroux D, Bornet JL, Escourrou J, et al. Early morbidity of endoscopic ultra sound: 13 years' experience at a referral center . Endoscopy. 2006;38(4):349-54. [Links]
7. Wang KX, Ben O, Jin ZD, Du YO, Zou DW, Liao Z, et al. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review . Gastrointest Endosc. 2011;73(2):283-90. doi: 10.1016/j.gie.2010.10.045. [Links]
8. Palazzo L, Roseau G. Echo-endoscopie Digestive. Paris: Mas-son; 1992. [Links]
9. Trupiano JK, Stewart RE, Misick C, Appleman HD, Goldblum JR. Gastric stromal tumors: a clinicopathologic study of 77 cases with correlation of features with nonaggressive and ag gressive clinical behaviors . Am J Surg Pathol. 2002;26(6):705 [Links]
10. Arguello L, Pellisé M, Miquel R. Utilidad de la ultrasonografía endoscópica (USE) en la evaluación de los tumores submu cosos y compresiones extrínsecas del tubo digestivo . Gastroenterol Hepatol. 2002;25(1):13-8. [Links]
11. Vidales GS. Tumores subepiteliales gastrointestinales. Utilidad diagnóstica y terapéutica del ultrasonido endoscópico . Cuad Hosp Clín. 2005;50(2):55-60. [Links]
12. Inui K, Kida M, Fujita N, Maguchi H, Yasuda K, Yamao K. Standard imaging techniques in the pancreatobiliary region using radial scanning endoscopic ultrasonography . Digest Endosc. 2004;16 Suppl 1:S118-33. [Links]
13. Fujita N. Obstacles to widespread USE of endoscopic ultraso nography in the diagnosis of biliopancreatic diseases . Digest Endosc. 2002;14 Suppl 1:S30-1. [Links]



14. Frossard JL, Sosa-Valencia L, Amouyal G, Marty O, Hadengue A, Amouyal P. Usefulness of endoscopic ultrasonography in patients with "idiopathic" acute pancreatitis . *Am J Med.* 2000;109(3):196-200.
15. Thuler FP, Costa PP, Paulo GA, Nakao FS, Ardengh JC, Ferrari AP. Endoscopic ultrasonography and alcoholic patients: can one predict early pancreatic tissue abnormalities? *JOP.* 2005;6(6):568-74.
16. Tse F, Barkun JS, Barkun AN. The elective evaluation of patients with suspected choledocholithiasis undergoing laparoscopic cholecistectomy . *Gastrointest Endosc.* 2004;60(3):437-48.
17. Ikeda M, Sato T, Ochiai M, Morozumi A, Ainota T, Fujino MA. Diagnosis of small pancreatic tumor by endoscopic ultrasonography . *Bildgebung.* 1993;60:209-14.
18. Klapman JB, Chang KJ, Lee JG, Nguyen P. Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer . *Am J Gastroenterol.* 2005;100(12):2658-61.
19. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, McGreevy K, Howard T, Imperiale TF, et al. Comparison of endoscopic ultra sonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer . *Ann Intern Med.* 2004;141(10): 753-63.
20. Ho S, Bonasera RJ, Pollack BJ, Grendell J, Feuerman M, Gress F. A single-center experience of endoscopic ultrasonography for enlarged pancreas on computed tomography . *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(1):98-103.
21. Hunt GC, Faigel DO. Assessment of EUS for diagnosing, stag ing, and determining resectability of pancreatic cancer: a re view . *Gastrointest Endosc.* 2002;55(2):232-7.
22. Yasuda K, Mukai H, Nakajima M. Endoscopic ultrasonogra phy diagnosis of pancreatic cancer . *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1995;5(4):699-712.
23. Rösch T, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis . *Gastrointest Endosc.* 1991;37(3):347-52.
24. Barthet M, Portal I, Boujaoude J, Bernard JP, Sahel J. Endo scopic ultrasonographic diagnosis of pancreatic cancer com plicating chronic pancreatitis . *Endoscopy.* 1996;28(6):487-91. [Links]
25. Chang DK, Nguyen NQ, Merrett ND, Dixon H, Leong RW, Biankin AV. Role of endoscopic ultrasound in pancreatic cancer . *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;3(3): 293-303. doi: 10.1586/egh.09.18. [Links]
26. De Ledinghen V, Lecesne R, Raymond JM, Gense V, Amouretti M, Drouillard J, et al. Diagnosis of choledocolithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? A prospective controlled study . *Gastrointest Endosc.* 1999;49(1):26-31.
27. Prat F, Amouyal G, Amouyal P, Pelletier G, Fritsch J, Choury AD, et al. Prospective controlled study of endoscopic ultra sonography and endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspected common-bileduct lithiasis . *Lancet.* 1996;347(8994):75-9.
28. Palazzo L, Girollet PP, Salmeron M, Silvain C, Roseau G, Canard JM, et al. Value of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of common bile duct stones: comparison with surgical exploration and ERCP . *Gastrointest Endosc.* 1995;42(3):225-31.
29. Glaser F, Schlag P, Herfarth C. Endorectal ultrasonography for the assessment of the invasion of rectal tumor and lymph node involvement . *Br J Surg.* 1990;77(8):883-7. [Links]
30. Goldman S, Aridson H, Noming U, Lagerstedt U, Magnerson I, Frisell J. Transrectal ultrasound and computer tomography in the preparativa staging of lower rectal adenocarcinoma . *Gastrointest Radiol.* 1991;16(3):259-63.
31. Rodríguez-Wulff E, Sosa-Valencia L, Ramos J, Linares Y, Navas G. Punción aspiración de páncreas por ecoendoscopia, nuestra experiencia y concordancia de la asistencia por cito- patólogo . *Gen.* 2012;66(3):161-5.
32. Jhala NC, Jhala DN, Chhieng DC, Eloubeidi MA, Eltoun IA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. A cytopathologist's perspective . *Am J Clin Pathol.* 2003;120(3):351-67.
33. Logrono R, Wwaxman I. Interactive role of the cytopatholo gist in EUS-guided fine-needle aspiration: an efficient ap proach . *Gastrointest Endosc.* 2001;54(4):485-90.
34. Erickson RA, Sayage-Rabie L, Beissner RS. Factors predict ing the number of EUS-guided fine-needle passes for di agnosis of pancreatic malignancies . *Gastrointest Endosc.* 2000;51(2):184-90.
35. Maluf-Filho F, Dotti CM, Halwan B, Queiros AF, Kupski C, Chaves DM, et al. An evidence-based consensus statement on the role and application of endosonography in clinical practice . *Endoscopy.* 2009;41(11):979-87. doi: 10.1055/s0029-1215192.
36. Larghi A, Verna EC, Stavropoulos SN, Rotterdam H, Lightdale CJ, Stevens PD. EUS-guided trucut needle biopsies in patients with solid pancreatic masses: a prospective study . *Gastrointest Endosc.* 2004;59(2):185-90. [Links]
37. Palazzo L, Roseau G, Gayet B et al. Endoscopic ultrasonog raphy in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarci noma. Results of a prospective study with comparison to ul trasonography and CT scan . *Endoscopy.* 1993;25(2):143-50.



TRATAMIENTO ACTUAL DE INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C.

¹Castro, GE., ²Perez, J.

¹Médica Adscrita al departamento de Gastroenterología Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” Ciudad de México.

Jefa de Hepatología y Trasplante Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

Presidente Asociación Mexicana de Hepatología

Vicepresidente Segunda Asociación Latinoamericana para el estudio del Hígado

²Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

INTRODUCCIÓN

La infección por virus de Hepatitis C (VHC) representa un importante problema de salud pública. Es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en el mundo y una de las principales indicaciones de trasplante hepático. Según la OMS en 2015 de los 71 millones de personas en el mundo infectadas por VHC solo el 20% (14 millones) estaban diagnosticadas y se inició tratamiento en este mismo año solo en el 7.4% de los casos diagnósticos (1.1% millones). En 2016 se trataron 1.76 millones más con lo que la cobertura mundial del tratamiento curativo se elevó al 13%. Aún queda mucho por hacer para que en el mundo se alcance al 2030 la meta de una cobertura terapéutica del 80%.

Cada año mueren aproximadamente 400,000 personas debido al VHC. La historia natural es variable, desde cambios mínimos histológicos hasta fibrosis extensa y cirrosis con o sin carcinoma hepatocelular (CHC).

El tratamiento de la infección de VHC ha evolucionado sustancialmente desde la introducción de la terapia con inhibidor de proteasas en el 2011. Los cambios en el tratamiento han evolucionado rápidamente, así como la disponibilidad de numerosos medicamentos como los antivirales de acción directa (AAD) con diferentes mecanismos de acción, menos efectos secundarios, tratamientos más cortos, de fácil uso y convirtiéndose en la mejor opción de tratamiento para pacientes con VHC con respuesta viral sostenida de más del 95%.

La elección del tratamiento y su duración dependen del genotipo de la hepatitis c, carga viral, la presencia de daño hepático existente y tratamientos anteriores.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO

Se deben considerar para tratamiento todos los pacientes con infección crónica por VHC hayan sido tratados o no previamente, sin fibrosis, con fibrosis leve, avanzada o cirrosis compensada o descompensada, coinfección con VIH o VHB, en estado de pre y postrasplante hepático, pacientes con manifestaciones extrahepáticas y en aquellos individuos con riesgo de transmitir el VHC.

La meta al dar el tratamiento es alcanzar respuesta viral sostenida (RVS), que se define como una carga viral indetectable 12 semanas después de haber finalizado el tratamiento. El beneficio de curar la infección tiene importantes ventajas clínicas.

Disminuye la mortalidad en pacientes sin enfermedad hepática avanzada y con enfermedad hepática avanzada, evita la progresión a cirrosis hepática y complicaciones, mejora y disminuye el riesgo de desarrollar intolerancia a carbohidratos y diabetes, baja el riesgo a desarrollar insuficiencia renal y enfermedad coronaria, mejora la calidad de vida no solo en pacientes con cirrosis o fibrosis avanzada sino también en pacientes con fibrosis leve.

EVALUACIÓN PREVIA AL TRATAMIENTO

Deberá de elaborarse una historia clínica completa tomando en cuenta enfermedades asociadas, tratamientos indicados para estas enfermedades con el fin de detectar posibles interacciones con el tratamiento para el VHC y función renal. Se tomarán en cuenta los factores asociados a una posible progresión acelerada de la fibrosis hepática, como el grado de inflamación, la edad del paciente y el tiempo de evolución de la infección por VHC, el género masculino, antecedente de trasplante, consumo de alcohol, esteatosis hepática, obesidad y otras alteraciones metabólicas, genotipo³ y coinfección con VHB y VIH.²

Al inicio de tratamiento para VHC los pacientes deberán completar:

1. Exámenes de laboratorio basales, carga viral del VHC ya que esta nos puede modificar tiempo de tratamiento; genotipo aunque si bien tenemos medicamentos pangenotípicos es importante con fines epidemiológicos. Deberá de solicitarse panel de hepatitis A, y B completos así como VIH. El virus de hepatitis B es importante por el riesgo de reactivación en el caso de coinfección.

2. Estudio de imagen como un ultrasonido para evaluar lesiones ocupantes de espacio, permeabilidad de estructuras vasculares, cambios en el parénquima hepático, presencia de hígado graso.

3. Evaluar el estadio de fibrosis por métodos no invasivos generalmente con elastografía de transición; la biopsia hepática se reservará para los casos en quienes se tenga duda diagnóstica o exista la posibilidad de otras etiologías asociadas.

La vacunación para VHB y VHA se debe de proponer en todos los pacientes que no tienen protección.

TRATAMIENTO

Pacientes sin cirrosis o cirrosis compensada

En pacientes con infección crónica por VHC que no han





Profa^x

Específico, eficaz



Máxima

Eficacia
Por su amplio espectro

Seguridad
Sin Interacciones
medicamentosas
Tolerabilidad
Menores efectos adversos

Mínima

Absorción  1%
Resistencia bacteriana





550

Calz y seguro

SII con
predominio
de **DIARREA**

**Encefalopatía
Hepática**



SIBO

recibido tratamiento, la elección del esquema con AAD para la erradicación del virus C, se ve simplificado comparado con aquellos que ya han experimentado tratamiento y son cirróticos.

Posterior a la evaluación pre-terapéutica, la elección del esquema de tratamiento debe guiarse por las recomendaciones de las guías clínicas de manejo vigentes. En tabla 1 y 2 se resumen estas recomendaciones.¹ En la revisión actualizada de las guías europeas se sintetiza el tratamiento de pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child Pugh A), sin tratar o con experiencia previa de tratamiento, en 6 esquemas con eficacia probada. Tres de éstos conservan actividad específica de genotipo(sofosbuvir/ledipasvir,grazoprevir/elbasvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir), alcanzando tasa de RVS > 95%, con 8-12 semanas de tratamiento.

La disponibilidad de los nuevos regímenes pangenotípicos provee ahora la oportunidad de simplificar y facilitar el acceso al tratamiento mientras se reducen los costos. El uso de sofosbuvir / velpatasvir o glecaprevir /pibentrasvir por 12 semanas en todos los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child Pugh A) con experiencia previa o no de tratamiento alcanzan tasas de RVS a las 12 semanas por arriba del 95%.

La presencia de fibrosis avanzada (F3) o cirrosis (F4) debe ser evaluada previo a la terapia, para determinar si el paciente necesitará seguimiento y tamizaje para CHC, considerando que el tratamiento para CHC esté disponible.

Tratamiento en pacientes con cirrosis descompensada

Se consideran pacientes con cirrosis descompensada aquellos que están clasificados como Child Pugh B o C y/o a los que se les ha documentado complicaciones asociadas a la enfermedad hepática crónica.

En estos pacientes, la decisión del momento oportuno para iniciar tratamiento difiere de los sujetos sin cirrosis y cirrosis compensada. Cuando el paciente tiene cirrosis descompensada, el puntaje de MELD (Model for End-Stage Liver Disease) sirve como un parámetro para decidir en qué momento tratar al paciente. En los pacientes con MELD ≥ 18-20 puntos, si la espera para trasplante hepático (THO) promedio es menor a 6 meses, se difiere el tratamiento para VHC para cuando el THO se haya realizado.

La adición de Ribavirina se requiere en el manejo de los pacientes con cirrosis descompensada, con el fin de lograr tasas de RVS mayores y en aquellos individuos con intolerancia a Ribavirina o alguna contraindicación a la misma se prolongará el tratamiento a 24 semanas.

Tabla 3.Recomendaciones de tratamiento para pacientes con VHC con cirrosis descompensada

Genotipo 1,4,5 y 6 elegibles para Ribavirina	
LDV / SOF con dosis bajas de RIB (600 mg, incrementar según tolerancia)	12 sem
SOF / VEL +RIB según peso	12 sem
Genotipo 1 ó 4: DAC + SOF, + dosis baja de RIB (600 mg, incrementar según tolerancia)	12 sem
Genotipo1,4,5 y 6 no elegibles para Ribavirina	
LDV/ SOF, SOF/VEL, DAC/ SOF (Genotipo 1 ó 4)	24 sem
Genotipo 2 ó 3 elegibles para Ribavirina	
SOF/VEL, + RIB según peso	12 sem
DAC / SOF, dosis baja de RIB (600 mg, incrementar según tolerancia.	12 sem
Genotipo 2 ó 3 no elegible para Ribavirina	
SOF / VEL	24 sem
DAC / SOF	24 sem

LED/ SOF: Ledipasvir / Sofosbuvir, SOF/VEL: Sofosbuvir / Velpatasvir, DAC/SOF: Daclatasvir /Sofosbuvir.



En pacientes con enfermedad hepática avanzada el éxito del tratamiento de VHC genotipo 3 se reduce en cierta medida, como se demostró en el estudio ASTRAL-4, la RVS se alcanzó solo en 85% de los casos que recibieron 12 semanas de tratamiento a base de sofosbuvir/velpatasvir/ribavirina. En situaciones donde el esquema de sofosbuvir / velpatasvir / ribavirina no se encuentra disponible, la combinación de sofosbuvir/ daclatasvir y ribavirina por 24 semanas sigue siendo una opción aceptable. Las recomendaciones terapéuticas se resumen en la tabla³.

En los pacientes con cirrosis descompensada no están indicados los inhibidores de proteasa ya que muestran una exposición más alta y se asocian a toxicidad importante, como lo reportan algunos estudios en vida real.

SITUACIONES ESPECIALES

Recurrencia posterior al Trasplante Hepático

Se considera universal e inmediata cuando la carga viral es positiva al momento del trasplante, lo cual es preocupante dada su asociación con la progresión acelerada del daño producido por el virus al injerto. Idealmente debe tratarse el VHC en el postrasplante tan pronto como el paciente se encuentra estable, por lo general en los primeros 3 meses. La demora para el inicio del tratamiento se vuelve trascendental cuando la recurrencia post-trasplante del VHC se presenta como hepatitis colestásica fibrosante, una forma grave de recidiva del virus, que se presenta en aproximadamente en 5-10% de los receptores de trasplante hepático y que conduce a insuficiencia hepática progresiva.

En pacientes postrasplantados de hígado con genotipo 1,4,5 ó 6 con recurrencia de la infección sin cirrosis se recomienda glecaprevir / pibentasvir, ledipasvir /sofosbuvir con ribavirina calculada según peso durante 12 semanas. Éste último esquema se puede utilizar en pacientes con cirrosis en el postrasplante.¹

Por otro lado, en pacientes con genotipo 2 y 3 postrasplantados se recomienda la combinación de glecaprevir / pibentasvir, daclatasvir/ sofosbuvir (con dosis baja de ribavirina 600 mg) durante 12 semanas. En aquellos pacientes que ya desarrollaron cirrosis podrá utilizarse daclatasvir / sofosbuvir con dosis baja de ribavirina (600 mg, incrementándose según tolerancia) durante 12 semanas.

Pacientes con enfermedad renal crónica

En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada (tasa de filtración glomerular [TFG] ≤ 30 ml/min/1.73 m² el sofosbuvir no está recomendado. El estudio TARGET, demostró que el uso de esquemas basados en sofosbuvir en pacientes con ERC avanzada se asoció con mayor desarrollo de anemia, deterioro de la función y aumento de los eventos adversos, además de RVS desalentadoras.

El estudio RUBY-I demostró que la combinación de OBV/ PTV/r/DSV es segura en pacientes con ERC avanzada, logrando tasas de RVS de 90%. De igual forma el ensayo C-SURFER en fase III muestra cómo el tratamiento con la combinación grazoprevir / elbasvir alcanzó tasas de RVS a las 12 semanas en 99% de los casos, con efectos adversos mínimos, en una población de pacientes infectados con genotipo¹.

Debido a lo anterior, en casos con ERC avanzada los esquemas de tratamiento dirigidos a VHC se limitan a la

combinación pangenotipo de glecaprevir / pibrentasvir, así como elbasvir / grazoprevir (genotipo 1 y 4). Y finalmente, OBV/PTV/r/DSV, para genotipo⁴.

Atención de pacientes que han logrado una respuesta virológica sostenida

La RVS en todo paciente debe ser confirmada por el ARN del VHC no detectable a las 12 semanas después de completar un régimen de tratamiento con AAD oral. Se recomienda la confirmación de rutina de la RVS a las 48 semanas posteriores al final del tratamiento. Las pruebas para el ARN del VHC a las 24 semanas posteriores al tratamiento deben considerarse al individualizar a cada paciente.

Las pruebas de rutina para el ARN del VHC más allá de 48 semanas después del final del tratamiento para evaluar la recaída virológica tardía no están respaldadas por la evidencia disponible; se recomiendan pruebas periódicas para el ARN del VHC en pacientes con factores de riesgo continuos para la reinfección como uso de drogas intravenosas, diálisis etcetera.

La vigilancia para Carcinoma hepatocelular con imágenes hepáticas $\pm$ AFP sérica debe realizarse dos veces al año durante un tiempo indefinido en todos los pacientes con fibrosis en etapa 3 o cirrosis hepática después de la RVS sin excepción.

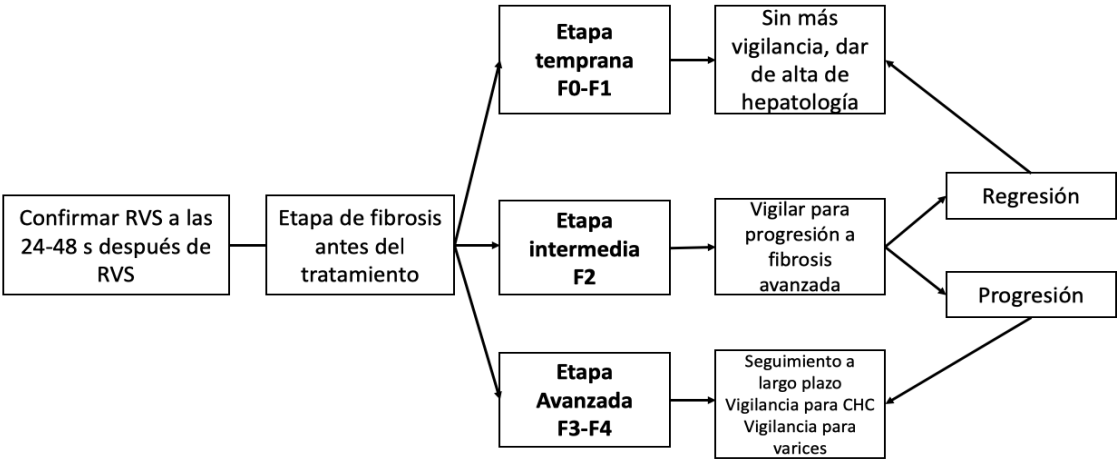
Para los pacientes con fibrosis en estadios 0- 2 post-RVS, no se recomienda la vigilancia para Carcinoma Hepatocelular.

De igual manera se recomienda en todos los pacientes con cirrosis, hacer un examen endoscópico inicial independientemente si se alcanza RVS o no. En los pacientes con RVS y cirrosis, se debe realizar un examen endoscópico repetido para después de la RVS a los 2-3 años si no se identificaron várices pequeñas en el examen inicial.

Si no se identifican várices en la endoscopia a los 2-3 años después de la RVS, no se recomienda seguir haciendo más exámenes si el paciente no tiene factores de riesgo para que progrese la cirrosis.



Figura 1. Algoritmo sugerido para seguimiento de pacientes con RVS (^{xviii})



Microeliminación del Virus de Hepatitis C

La introducción de nuevos tratamientos eficaces contra el virus de la hepatitis C (VHC) impulsó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a definir objetivos para eliminar el VHC para el 2030.⁽¹⁾ La estrategia de la OMS define la eliminación como una reducción del 80% en nuevas infecciones del VHC y una reducción del 65% en la mortalidad por VHC involucrando a todos los responsables sumando esfuerzos (Políticos, académicos, médicos, asociaciones, etc.).

Es posible superar los obstáculos para alcanzar este objetivo de eliminación mediante un enfoque de micro-eliminación, que implica perseguir objetivos de eliminación en poblaciones definidas (poblaciones de riesgo) o áreas geográficas a través de iniciativas de múltiples partes interesadas, adaptando las intervenciones a las necesidades de cada una de estas poblaciones. La micro-eliminación es mas alentadora, menos compleja y menos costosa que las iniciativas a gran escala a nivel nacional en población general para eliminar el VHC, y puede generar un impulso al producir pequeñas victorias que inspiran esfuerzos más ambiciosos. ⁽²⁾ El enfoque de micro-eliminación alienta a las partes interesadas que tienen más conocimiento sobre poblaciones específicas a comprometerse entre sí y también promueve la adopción de nuevos modelos nacionales de atención. Los ejemplos de poblaciones objetivo de micro-eliminación incluyen pacientes médicos, personas que viven con VIH, centros de adicción, personas con hemofilia, migrantes, presos, cohortes generacionales (baby boomers) o áreas geográficas (una ciudad o región).

Se espera que las poblaciones candidatas para los enfoques de micro-eliminación del VHC varíen mucho de acuerdo con la epidemiología y el contexto de salud de los diferentes países pero las principales son:

- Comunidades aborígenes e indígenas

- Cohortes de nacimiento con alta prevalencia de VHC: En muchos países, un grupo de personas nacidas en un lapso específico de años tiene una mayor prevalencia de infección por VHC que la población general. Este grupo se conoce como una “cohorte de nacimiento” ⁽³⁾
- Hijos de madres infectadas por el VHC
- Personas en hemodiálisis
- Personas coinfectadas con VIH / VHC
- Migrantes de países de alta prevalencia
- Personas en unidades de tratamiento de adicciones
- Hombres que tienen sexo con hombres
- Personas con hemofilia y otros trastornos sanguíneos hereditarios
- Prisioneros
- Áreas geográficamente definidas

Ha sido grandioso vivir la transición de los tratamientos para el VHC con AAD. Ahora trabajar para lograr este objetivo de la eliminación del VHC con esta suma de esfuerzos sería una gran historia de éxito de la salud pública. Habrá desigualdad entre los tiempos de microeliminación entre los diferentes países, sin embargo esto nos debe de impulsar a trabajar en ello cada uno de nosotros dedicados a la salud desde donde estemos a difundir, sumar, tomar ejemplo de los países más adelantados, hacer campaña como una gran área de oportunidad para lograr este importante objetivo.

Pacientes	Experiencia con tratamiento previo	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL /VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
Genotipo 1a	Sin tratar	12 sem	8 sem	No	8-12 sem	12 sem (RNA VHC ≤ 800,000 UI / ml)	No
	Con tratamiento previo	12 sem	8 sem	No	No	12 sem (RNA VHC ≤ 800,000 UI / ml)	No
Genotipo 1b	Sin tratar	12 sem	8 sem	No	8-12 sem	8 sem (F0-F2) 12 sem (F3)	8 sem (F0-F2) 12 sem (F3)
	Con tratamiento previo	12 sem	8 sem	No	12 sem	12 sem	12 sem
Genotipo 2	Sin tratar	12 sem	8 sem	No	No	No	No
	Con tratamiento previo	12 sem	8 sem	No	No	No	No
Genotipo 3	Sin tratar	12 sem	8 sem	No	No	No	No
	Con tratamiento previo	12 sem	8 sem	No	No	No	No
Genotipo 4	Sin tratar	12 sem	8 sem	No	12 sem	12 sem (RNA VHC ≤ 800,000 UI / ml)	No
	Con tratamiento previo	12 sem	8 sem	No	No	No	No
Genotipo 5	Sin tratar	12 sem	8 sem	No	12 sem	No	No
	Con tratamiento previo	12 sem	8 sem	No	No	No	No
Genotipo 6	Sin tratar	12 sem	8 sem	No	12 sem	No	No
	Con tratamiento previo	12 sem	8 sem	No	No	No	No

Tabla 1. Recomendaciones de tratamiento para pacientes con VHC mono infectados o coinfectados con VIH sin cirrosis, incluyendo aquellos sin tratar o con experiencia previa de tratamiento.

Ha sido grandioso vivir la transición de los tratamientos para el VHC con AAD. Ahora trabajar para lograr este objetivo de la eliminación del VHC con esta suma de esfuerzos sería una gran historia de éxito de la salud pública. Habrá desigualdad entre los tiempos de microeliminación entre los diferentes países, sin embargo esto nos debe de impulsar a trabajar en ello cada uno de nosotros dedicados a la salud desde donde estemos a difundir, sumar, tomar ejemplo de los países más adelantados, hacer campaña como una gran área de oportunidad para lograr este importante objetivo.

SOF/ VEL: Sofosbuvir / Velpatasvir, GLE/PIB: Glecaprevir / Pibrentasvir, SOF/VEL/VOX: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, SOF/LDV: Sofosbuvir/Ledipasvir, GRZ/EBR: Grazoprevir/Elbasvir, OBV/PTV/r/DS: Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir+Dasavuvir

Pacientes	Experiencia con tratamiento previo	SOF/VEL	GLE/PI B	SOF/VEL/ VOX	SOF/LD V	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
Genotipo 1a	Sin tratar	12 sem	12 sem	No	12 sem	12 sem (RNA VHC ≤ 800,000 UI / ml)	No
	Con tratamiento previo	12 sem	12 sem	No	No	12 sem (RNA VHC ≤ 800,000 UI / ml)	No
Genotipo 1b	Sin tratar	12 sem	12 sem	No	12 sem	12 sem	12 sem
	Con tratamiento previo	12 sem	12 sem	No	12 sem	12 sem	12 sem
Genotipo 2	Sin tratar	12 sem	12 sem	No	No	No	No
	Con tratamiento previo	12 sem	12 sem	No	No	No	No
Genotipo 3	Sin tratar	No	12 sem	12 sem	No	No	No
	Con tratamiento previo	No	16 sem	12 sem	No	No	No
Genotipo 4	Sin tratar	12 sem	12 sem	No	12 sem	12 sem (RNA VHC ≤ 800,000 UI / ml)	No
	Con tratamiento previo	12 sem	12 sem	No	No	No	No
Genotipo 5	Sin tratar	12 sem	12 sem	No	12 sem	No	No
	Con tratamiento previo	12 sem	12 sem	No	No	No	No
Genotipo 6	Sin tratar	12 sem	12 sem	No	12 sem	No	No
	Con tratamiento previo	12 sem	12 sem	No	No	No	No

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento para pacientes mono infectados con VHC o coinfectados con VIH con cirrosis compensada (Child Pugh A, incluyendo pacientes sin tratar o con experiencia previa de tratamiento.

SOF/ VEL: Sofosbuvir / Velpatasvir, GLE/PIB: Glecaprevir / Pibrentasvir, SOF/VEL/VOX: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, SOF/LDV: Sofosbuvir/Ledipasvir, GRZ/EBR: Grazoprevir/Elbasvir, OBV/PTV/r/DS: Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir+Dasavuvir



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. AASLD /IDSA. HVC Guidance: Recommendations for Testing, Managing and Treating Hepatitis C.
2. Aiza-Haddad I, Ballesteros AM, Borjas OD, et al. Consenso Mexicano para el Tratamiento de la Hepatitis C. Revista de Gastroenterología de México. 2018;83(3):275-324.
3. Backus LI, Belperio PS, Shaoumian TA, et al. Direct-Acting Antiviral sustained virologic response: Impacto on Mortality in Patients Without Advanced Liver Disease. Hepatology 2018; 68:827-838.
4. Lampertico P, Agarwal K. EASL Recommendations on Treatment of hepatitis C 2018. J Hepatol 2018, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
5. Freeman JA, Hill A. The use of generic medications for hepatitis C. Liver Int 2016;36:929-932.
6. Spengler U. Direct antiviral agents (DAAs) a new age in the treatment of hepatitis C virus infection. Pharmacol Ther 2018; 183: 118-126.
7. Curry MP, O'leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir-Velpatasvir in Decompensated HVC Cirrhosis. N Engl J Med. 2015;373:2618-28.
8. E Zuckerman; Ashkenasi E.; Kovaleve Y., et al The real world Israeli experience of treating chronic hepatitis C genotype 1 patients with advanced fibrosis with Parataprevir/ Ritonavir/ ombitasvir, dasabuvir with or without ribavirin: A large, multi-center cohort. J Hepatology. 2016;64:PS004.
9. Bhamidimarri KR, Sanyaja KS, Martin P. Hepatitis C virus and liver transplantation. Gastroenterol Hepatol 2017; 13:214-220.
10. Reau N, Kwo PY, Rhee S. MAGELLAN-2: Safety and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Liver or Renal Transplant Adults with Chronic Hepatitis C Genotype 1-6 Infection. In EASL International Liver Meeting, April. 2017.
11. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. Gastroenterology. 2015;149(3):649 - 659.
12. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. Hepatology. 2016;63(5):1493 - 1505.
13. Saxena V, Korashy FM, Sise ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in HCV infected patients with impaired renal function. Liver int 2016;36: 807-716.
14. Garimella T, Wang R, Hwang C, et al. Single dose pharmacokinetics and safety of daclatasvir in subjects with renal function impairment. Antivir Ther 2015; 20:535-543
15. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, et al. Efficacy of direct acting antiviral combination for patients with Hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end stage renal disease. Gastroenterology 2016;150:1590-1598
16. Ladino M, Pedraza FE, Roth D, et al. Treating hepatitis C virus infection in patients with chronic kidney disease: When and how. Clinical Liver Disease 2017;9:55-59
17. Jacobson IM, Lim JK, Fried MW, AGA: Care of Patients Who Have Achieved a Sustained Virologic Response After Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Infection. Gastroenterology 2017;152:1578-1587
18. Terrault NA, Hassanein TI. Management of patients with SVR. Journal of Hepatology 2016;65:120-129
19. World Health Organization. GlobalHealthSectorStrategyonViral Hepatitis, 2016-2021: Towards Ending Viral Hepatitis. Geneva: World Health Organization. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>. Accessed April 26, 2018
20. Lazarus JV, Wiktor S, Colombo M, Thursz M; EASL International Liver Foundation. Micro-elimination - a path to global elimination of hepatitis C. J Hepatol 2017;67(04):665-666
21. Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Thursz MR, et al. The Micro-Elimination Approach to Eliminating Hepatitis C: Strategic and Operational Considerations. Semin Liver Dis 2018;38:181-192.
22. Baptista-González H, Noffal-Nuño VM, Méndez-Sánchez N. Frequency of hepatitis C virus infection in a single institution in Mexico with a focus on birth-cohort population. Ann Hepatol 2016;15(06):846-852

ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

¹González-Regueiro, J., ^{1,2} Torre, A.

¹ Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”

² Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático. Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición “Salvador Zubirán”

Introducción

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) se describió por vez primera en 1980 y se caracteriza por una acumulación excesiva de triglicéridos a nivel hepático que se distribuye principalmente en la zona perivenular, suele asociarse a resistencia a la insulina y se define por la presencia de esteatosis en más del 5% de los hepatocitos.¹ Esta patología es muy similar y muchas veces indistinguible de la enfermedad hepática inducida por alcohol, por lo tanto, por definición no deben existir otras causas secundarias que expliquen el depósito de grasa a nivel hepático y se debe considerar en pacientes que no consuman alcohol o lo hagan en una cantidad mínima (mujeres < 20 gr y hombres < 30 gr).

La EHGNA se divide en dos entidades histológicamente muy diferentes, el hígado graso no alcohólico (HGNA) y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), que tienen pronósticos diferentes en relación al desarrollo de fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. El HGNA incluye a pacientes con esteatosis aislada, así como a pacientes con esteatosis y una inflamación inespecífica leve. La EHNA comprende a pacientes con esteatosis, un mayor grado de inflamación y daño hepatocelular acompañado o no de fibrosis. La presencia y el grado de fibrosis, de acuerdo a la escala de Metavir, son los determinantes más importantes para presentar complicaciones hepáticas. La relevancia de esta enfermedad se asocia principalmente a una alta mortalidad relacionada a enfermedades cardiovasculares y cáncer, así como por la propia enfermedad hepática.

Epidemiología

La EHGNA es actualmente la causa más frecuente de alteración en las pruebas de función hepática y de enfermedad hepática crónica, se prevé que para el año 2030 superará a la infección crónica por virus de hepatitis C como la principal indicación de trasplante hepático.^{2,3} La prevalencia se ha visto que ha aumentado drásticamente en los últimos años debido en gran parte a la epidemia mundial de obesidad y la adquisición en la población urbanizada de un estilo de vida sedentario. Este padecimiento se vuelve cada vez más frecuente conforme a mayor edad tienen las personas alcanzando un pico entre la quinta y sexta décadas de la vida. Los primeros estudios epidemiológicos demostraban que era más común en mujeres, sin embargo, estudios más recientes han concluido que existe una distribución similar entre hombres y mujeres, o incluso más común en hombres.

La EHGNA afecta aproximadamente al 25% de la población mundial y causa la muerte de 15 de cada 1000 personas por año.⁴ Se estima que de todos los pacientes con EHGNA entre el 10% al 30% tienen EHNA, la cual puede

evolucionar en un 2.5% de los pacientes a cirrosis hepática o directamente a carcinoma hepatocelular.^{5,6} La progresión del HGNA o la EHNA a cirrosis hepática se ha estimado que tarda alrededor de 57 y 28 años, respectivamente.⁷

Los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad es la presencia de otras comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial y síndrome metabólico. Por ende, se cree que la EHGNA sea probablemente una causa importante de cirrosis criptogénica, ya que hasta el 70% de los pacientes con cirrosis criptogénica tienen alguno de estos factores de riesgo.

Fisiopatogenia

La EHGNA es una enfermedad compleja que está modulada por numerosos mecanismos que incluyen factores metabólicos, genéticos y ambientales que pueden conducir al desarrollo de resistencia a la insulina, obesidad con proliferación de adipocitos y cambios en el microbioma intestinal.

La resistencia a la insulina es uno de los factores clave en el desarrollo de la esteatosis o esteatohepatitis dando como resultado un aumento de la lipogénesis hepática de novo y una inhibición deficiente de la lipólisis del tejido adiposo, con el consiguiente aumento en el flujo de ácidos grasos hacia el hígado.⁸ También, la resistencia a la insulina promueve la disfunción del tejido adiposo con la consecuente alteración en la producción y secreción de adipocinas y citocinas proinflamatorias.⁹

La grasa se acumula en el hígado en forma de triglicéridos y esto de manera simultánea ocasiona un aumento en la lipotoxicidad debido a los altos niveles de ácidos grasos libres, colesterol libre y otros metabolitos lipídicos. La esteatosis se caracteriza por un aumento en la β -oxidación de los ácidos grasos y el estrés oxidativo, que traen como consecuencia la disfunción mitocondrial, por el estrés oxidativo y la producción de especies reactivas de oxígeno, y los mecanismos asociados al estrés del retículo endoplásmico, por la desregulación de la respuesta de las proteínas mal plegadas, se activan y provocan alteraciones en la regulación del ciclo celular y disminución de la viabilidad celular.¹⁰

Además, la flora intestinal alterada conduce a una mayor producción de ácidos grasos en el intestino, aumento en la permeabilidad del intestino delgado que permite el transporte de metabolitos intestinales y productos bacterianos a la circulación portal, y por lo tanto aumento en la absorción de ácidos grasos y los niveles circulantes de moléculas que contribuyen a la activación de las vías inflamatorias y liberación de citocinas proinflamatorias como la interleucina⁶



y el factor de necrosis tumoral α .¹¹ También parece que se activan una serie de vías dentro del eje hígado-intestino, que incluyen la producción de lipopolisacáridos, la producción de alcohol endógeno y la conversión de fosfatidilcolina dietética en colina y trimetilamina hepatotóxica.

En sujetos predispuestos por factores genéticos o modificaciones epigenéticas, todos estos factores afectan el contenido de grasa del hepatocito y el ambiente inflamatorio del hígado, lo que lleva a un estado de inflamación hepática crónica a través de distintas vías de daño hepatocelular, con posible progresión a muerte hepatocelular por toxicidad directa y mecanismos de activación de la apoptosis, activación de células estrelladas hepáticas y depósito de tejido fibroso.

Todos estos mecanismos que conllevan a la activación de las vías inflamatorias y fibróticas a nivel hepático, producen daño hepático y/o fibrosis progresiva que puede conducir a la cirrosis y al desarrollo de carcinoma hepatocelular en algunos pacientes. Aunque la premisa inicial era que la esteatosis siempre precede a la inflamación, ahora se reconoce que la EHNA puede ser la lesión hepática inicial.¹² Los mecanismos específicos que llevan a un paciente a desarrollar esteatosis y a otros esteatohepatitis aún no están bien dilucidados.

Diagnóstico

La complejidad en el diagnóstico de la EHNA se debe a que la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos o se quejan de síntomas inespecíficos y generalmente se identifican mediante estudios de laboratorio de rutina que muestran enzimas hepáticas elevadas o por estudios de imagen donde se observa la presencia de esteatosis a nivel hepático. Actualmente no hay disponible un biomarcador específico para el diagnóstico por lo tanto, se requiere la exclusión de todas las otras causas conocidas de enfermedad hepática crónica y de esteatosis (medicamentos, consumo excesivo de alcohol, hepatitis virales, enfermedades autoinmunes, hemocromatosis y enfermedad de Wilson). Es importante recordar que esta enfermedad está estrechamente relacionada con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, por lo que, debería sospecharse en todos aquellos individuos con uno o más componentes del síndrome metabólico. En general, los pacientes presentan alteración de las pruebas de función hepática o esteatosis evidenciada por ultrasonido, asociado a algún otro componente del síndrome metabólico. En pacientes jóvenes o con ausencia de una asociación clara con los componentes del síndrome metabólico se debe de sospechar en causas familiares infrecuentes como la deficiencia de apolipoproteína B o de lipasa ácida lisosomal.¹³ Es importante considerar que un porcentaje de pacientes puede tener enzimas hepáticas normales y permanecer sin diagnosticarse. Por lo tanto, la identificación de pacientes que podrían estar en mayor riesgo de resultados adversos es fundamental.

El desafío más relevante para el médico es la distinción entre el HGNA y la EHNA porque los pacientes con EHNA tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas (fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular). La presencia de pruebas de función hepática normales en la mayoría de los individuos hace que la identificación de los pacientes en riesgo de tener EHNA sea difícil, ya que la gravedad histológica entre los pacientes con y sin alteración de las enzimas hepáticas no es muy distinta.¹⁴ Hoy en día, tampoco

existe un biomarcador capaz de diferenciar entre HGNA y EHNA con exactitud. El biomarcador mejor estudiado es la citoqueratina 18, un producto de descomposición de la apoptosis de los hepatocitos, que sea ha visto que es capaz de predecir EHNA entre aquellos pacientes con HGNA con un área bajo la curva del 0.82.15 El estándar de oro para el diagnóstico de EHNA requiere una biopsia hepática y la evaluación histopatológica del tejido donde se debe evaluar el grado de esteatosis, la balonización de los hepatocitos, la inflamación lobulillar de la zona 3, la unidad microcirculatoria y la fibrosis, ya que es el mejor predictor de desenlaces clínicos y mortalidad relacionados con el hígado.¹⁶ Sin embargo, el potencial de error de muestreo y la variabilidad interobservador es inherente a las biopsias de hígado, que evalúan una pequeña cantidad de todo el tejido hepático. Por lo tanto, debido a la gran cantidad de pacientes con EHNA y el riesgo de complicaciones asociadas a la biopsia hepática, se han creado métodos no invasivos para diferenciar HGNA de EHNA y determinar la etapa de fibrosis de la enfermedad o presencia de cirrosis. Los métodos no invasivos constituyen modelos predictivos (APRI, NAFLD Fibrosis Score, FIB-4 y BARD) y medidas directas de inflamación (citoqueratina 18) o fibrosis (FibroTest, FibroMeter, Hepascore, ELF, Pro-C3, FibroScan o elastografía por RM), que identifican con relativa exactitud a aquellos individuos con fibrosis avanzada y mediante estos, es posible clasificarlos en una categoría de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo en relación con la probabilidad de desarrollar resultados clínicos adversos relacionados al hígado.¹⁷ Estos deben de ser interpretados de acuerdo al contexto clínico del paciente y los hallazgos de los estudios de laboratorio y gabinete. Se recomienda la combinación de dos marcadores no relacionados, ya que ninguna prueba tiene una ventaja sobre las otras en la predicción de la gravedad de la enfermedad hepática.¹⁸ Entre las diferentes estrategias, los algoritmos que combinan elastografía transitoria y biomarcadores séricos son los más atractivos y validados. Sin embargo, en caso de discordancia inexplicable de pruebas no invasivas, se debe realizar una biopsia de hígado. Ya sea que se clasifiquen a los pacientes por métodos no invasivos o por biopsia, las personas con EHNA en etapa avanzada deben recibir prioridad para el tratamiento.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la EHNA es detener la progresión de la inflamación y necrosis hepática, que producen subsecuentemente fibrosis, cirrosis y/o carcinoma hepatocelular. El primer paso en el manejo en la mayoría de los pacientes son las modificaciones en el estilo de vida, que se centran en los hábitos alimenticios saludables, como la restricción calórica de la dieta, y el ejercicio regular. La pérdida de peso para pacientes con sobrepeso y obesidad se recomienda en base a resultados de varios estudios que demuestran una mejoría histológica cuando los pacientes pierden del 5% al 10% de su peso corporal.¹⁹ Estas intervenciones son la piedra angular del tratamiento, pero pueden ser difíciles de lograr y mantener a lo largo del tiempo, lo que destaca la necesidad de utilizar terapias farmacológicas sobretodo en pacientes que tienen más probabilidades de obtener un beneficio. En este momento, no hay tratamientos farmacológicos aprobados para la EHNA, aunque muchos medicamentos se encuentran en distintas etapas de evaluación en ensayos clínicos. La eficacia de la vitamina E y la pioglitazona se ha demostrado en la EHNA; sin embargo, no están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento.^{20,21}

La cirugía bariátrica también se ha visto que es una buena opción para pacientes selectos que son obesos y tienen EHNA, ya que generalmente induce la desaparición de la enfermedad y produce una mejoría a nivel histopatológico.²² Por lo comentado anteriormente, se puede decir que es una prioridad de salud pública desarrollar medidas efectivas para la identificación y el tratamiento de esta enfermedad.

La pregunta más difícil de responder es: ¿cuál será la población objetivo del tratamiento farmacológico para la EHNA? La complicación más temida es la progresión de la fibrosis que pueda conducir a cirrosis hepática. Las guías internacionales sugieren que la estrategia terapéutica consiste en ofrecer tratamiento farmacológico para la esteatohepatitis, especialmente si tienen fibrosis concomitante, y comorbilidades metabólicas asociadas. La guía europea de la EASL considera que los fármacos deben utilizarse en individuos con EHNA con fibrosis en estadio 2 o superior y con fibrosis en estadio temprano con alto riesgo de progresión de la fibrosis (edad avanzada, diabetes, síndrome metabólico, aumento de ALT y alta actividad necroinflamatoria).¹ La guía americana de la AASLD también sugiere que la terapia farmacológica debe limitarse a los pacientes con EHNA y fibrosis.²³

En un futuro cercano, las terapias innovadoras para el tratamiento de la EHNA estarán dirigidas a mejorar cuatro vías principales de la fisiopatogenia de la enfermedad, como son: 1) el estado metabólico o la acumulación de grasa, 2) el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis, 3) los microbiomas intestinales y la endotoxemia metabólica, y 4) la fibrosis hepática. Actualmente existen múltiples ensayos clínicos sobre diversos agentes farmacológicos donde se está valorando su eficacia en el tratamiento de la EHNA y se espera en los próximos años la aprobación de las primeras terapias. Hay cuatro medicamentos (ácido obeticolico, elafibrán, cenicriviroc y selonsertib) que ya se encuentran en estudios fase 3. La aprobación de estos nuevos fármacos acarreará grandes cambios en el manejo, provocando un giro hacia una terapia personalizada de la EHNA, donde el clínico deberá determinar cual de estas vías es el objetivo terapéutico más oportuno para cada uno de sus pacientes y así poder elegir el fármaco más apropiado.²⁴

Bibliografía

1. Marchesini G, Day ChP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, Tilg H, Roden M, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Schick F, Vettor R, Frühbeck G, Mathus-Vliegen L. EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-1402.
2. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274-285.
3. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, Charlton M. Changes in the prevalences of hepatitis C virus infection, nonalcoholic steatohepatitis, and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waitlist for liver transplantation. *Gastroenterology* 2017;152:1090-1099.
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
5. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment. *Frontline Gastroenterol* 2014;5:277-286.
6. Bellantani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2017;37Suppl1:81-84.
7. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murard MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643-654.
8. Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des* 2010;16:1941-1951.
9. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:267-377.
10. Cusi K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009;13:545-563.
11. Kirpich IA, Marsano LS, McClain CJ. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem* 2015;48:923-930.
12. Yilmaz Y. Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:815-823.
13. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, Jones S, Coric M, Calandra S, Hamilton J, Eagleton T, Ros E. Lysosomal acid lipase deficiency—an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014;235:21-30.
14. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006;44:466-471.
15. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-649.
16. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research.



Semin Liver Dis 2012;31:3-13.

17. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical prediction rules and blood based biomarkers. J Hepatol 2018;68:305-315.

18. Castera L, Chan LH, Arrese M, Afdhal N, Bedossa P, Friedrich-Rust M, Han Kh, Pinzani M. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015;63:237-264.

19. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Friedman SL, Diago M, Romero-Gomez M. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2015;129:367-378.

20. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2010;262:1675-1685.

21. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. JAMA Intern Med 2017;177:633-640.

22. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, Raverdy V, Leteurtre E, Dharancy S, Louvet A, Romon M, Duhamel A, Pattou F, Mathurin P. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. Gastroenterology 2015;149:379-388.

23. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018;67:328-357.

24. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. J Gastroenterol 2018;53:362-376.



ARTICULOS ORIGINALES

ACIDOSIS LÁCTICA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEMORRAGIA VARICEAL

Ramos, J1, Rivera, G2. Chocó, A3.

1. Residente I Gastroenterología y endoscopía digestiva, Hospital Roosevelt
2. Gastroenteróloga, Hospital Roosevelt
3. Asesor Estadístico Clínica de Enfermedades Infecciosa, Hospital Roosevelt

Resumen

La hemorragia variceal es una de las principales causas de muerte en pacientes cirróticos, con tasas en un primer episodio alrededor del 15 a 20%. Se han desarrollado varios sistemas de puntuación para predecir resultados después de un episodio de hemorragia gastrointestinal, pero ninguno de estos sistemas de puntuación utilizó el nivel de lactato sérico como predictor de los resultados. Objetivos: Determinar la relación entre acidosis láctica y mortalidad en hemorragia variceal y comparar valor diagnóstico de lactato arterial con la escala de Blatchford. Metodología: Estudio analítico longitudinal, en pacientes con hemorragia variceal en Hospital Roosevelt, incluyendo a quienes se les realizó lactato dentro de la primera hora de admisión. Se evaluó la capacidad predictiva por medio de análisis de curva ROC. Resultados: Se incluyeron 42 pacientes, 63% género femenino, edad media de 66 años (+/-5.44). La mediana de nivel de lactato global fue 3.6 (rango intercuartílico [IQR] 1.2-3.8 mmol / L). La curva ROC para predecir mortalidad del nivel de lactato fue 0,8 y para la escala Blatchford 0,89. Conclusiones: En pacientes con hemorragia variceal el nivel de lactato al ingreso tiene sensibilidad del 70% y especificidad del 89% para predecir mortalidad, al comparar con la escala Blatchford la capacidad discriminativa es similar, esta última con sensibilidad del 91% y especificidad del 84%. Palabras clave: Lactato, hemorragia variceal, escala de Blatchford.

La hemorragia variceal es una de las principales causas de muerte en pacientes cirróticos, asimismo es la principal causa de hemorragia gastrointestinal superior (HGIS) en esta misma población, representando el 70% de los casos.¹ La mortalidad durante un primer episodio se encuentra alrededor del 15-20%, pero la tasa aumenta en un paciente con Child Pugh más grave, por ejemplo C, en este grupo se encuentra alrededor del 30%,² mientras que es muy baja en pacientes con cirrosis compensada (Child Pugh A). Los principales predictores de hemorragia en la práctica clínica son: varices grandes versus pequeñas, puntos rojos de la pared, Child Pugh C versus Child Pugh A-B.³ En los últimos años, se han logrado mejoras significativas con respecto al tratamiento del sangrado variceal agudo, lo que lleva a un mejor pronóstico. Las recomendaciones más recientes (consenso de expertos de Baveno VI 2015) resumen los aspectos más importantes.²

Se han desarrollado varios sistemas de puntuación para

predecir los resultados después de un episodio de HGIS, pero ninguno de estos sistemas de puntuación utilizó el nivel de lactato sérico como predictor de los resultados.⁴ Se tiene amplia información que en sepsis grave, un lactato sérico elevado se asocia con altas tasas de mortalidad independiente de disfunción orgánica y shock,⁵ el conocimiento sobre el papel del nivel de lactato sérico al ingreso en la predicción de resultados en pacientes con HGIS aún está evolucionando y en el subgrupo de hemorragias de origen variceal es un campo casi desconocido. La hipótesis es que el uso del nivel de lactato sérico al ingreso puede ser una herramienta valiosa para la predicción de mortalidad en pacientes con hemorragia gastrointestinal de origen variceal.

El objetivo primario del estudio fue determinar la relación entre acidosis láctica y mortalidad en hemorragia variceal y como objetivo secundario comparar el rendimiento de lactato arterial con sistemas de puntuación existentes, en este caso la escala de Blatchford.⁶

Metodología

Se realizó un estudio analítico longitudinal, en pacientes con hemorragia variceal en la emergencia de Medicina Interna del Hospital Roosevelt. Se realizó muestreo por conveniencia no probabilístico a quienes se les midió lactato arterial al ingreso. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con hemorragia variceal y lactato obtenido dentro de la primera hora de ingreso a la emergencia, que autorizaron participar en el estudio con expediente clínico con datos completos.

El muestreo se realizó a través de la estimación de un área bajo la curva ROC para explicar la capacidad predictiva del lactato respecto a mortalidad en hemorragia variceal utilizando el software MedCalc y los datos en que se fundamentó el cálculo provienen de estudios similares, pero que evaluaron cohortes de varias causas de HGIS y no solamente de origen variceal. El intervalo de confianza (IC) elegido fue del 95% con potencia estadística de 80%. El valor de la hipótesis nula fue de 0.05 (área bajo la curva en la diagonal) y por cada paciente que presentó el evento se estudiaron 2 controles, lo que requirió 14 y 28 pacientes. Por lo tanto, para evaluar la capacidad predictiva del lactato se realizó análisis de curva ROC, presentando un área bajo la curva con su respectivo IC y una prueba de hipótesis a un nivel de significancia del 5%, estimando el punto óptimo donde se encontró la mejor combinación de sensibilidad y especificidad, categorizando la variable lactato y con ello

calculando un RR y además sensibilidad, especificidad. Se comparó con la escala de estratificación ya establecida de Blatchford por medio de la prueba de DeLong.

Las variables continuas distribuidas normalmente se presentan como medias con DS y las no distribuidas normalmente como medianas con IQR

Se consideró una $p < 0.05$ estadísticamente significativa. El análisis de datos se realizó con el software Epiinfo versión 7.2.2.6 y EpiDat 4.2.

Resultados

Se incluyeron 42 pacientes en el estudio con diagnóstico de hemorragia variceal, 14 pacientes que presentaron mortalidad y 28 controles en los que se evaluó el lactato al

ingreso y la escala de Blatchford. Del total de la población, 36 pacientes (85.71 %) pertenecían al género femenino, con una media de edad de 66 (+/-5.44) años. Los dos síntomas de presentación más comunes fueron hematemesis y melena, con 33 (78.57%) y 9 (21.43%) casos, respectivamente. Las causas más comunes de cirrosis en los pacientes que presentaron hemorragia variceal fue esteato hepatitis no alcohólica (EHNA) y alcohólica, con 27 (64.29%) y 12 (28.57%) casos respectivamente. La comorbilidad más frecuente fue diabetes en la mitad de la población (50%). (Tabla 1)

Tabla No. 1
Características basales

Variable	Subvariable	Total, N=42
Edad, media +/- DS	- - - -	66 +/-5.44
Género femenino, n (%)	- - - -	36 (85.71)
Síntoma de presentación al ingreso, n (%)	Hematemesis	33 (78.57)
	Melena	9 (21.43)
	NASH	27 (64.29)
Causa de cirrosis, n (%)	Alcohólica	12 (28.57)
	Hepatitis autoinmune	3 (7.14)
	Diabetes	21 (50)
Comorbilidades n (%)	HGNA	12 (28.57)
	Hipertensión arterial	5 (11.91)
	Hipotiroidismo	4 (9.52)
Signos vitales al ingreso, mediana (IQR)	Presión arterial sistólica (mmHg)	99 (92-106)
	FC	96 (90-106)
Laboratorios al ingreso, medianas (IQR)	Hgb (g/dl)	8.15 (7.2-10)
	Plaquetas (u3/l)	122 (52-144)
	INR	1.52 (0.5-1.6)
	BUN (mg/dl)	30 (24-36)
	Bilirrubinas (mg/dl)	1.6 (0.58-5)
Hallazgos endoscópicos, n (%)	Albumina (g/dl)	3.5 (2.2-4.5)
	Varices esofágicas grandes	27 (64.29)
	Varices GOV 1	5 (11.91)
	Varices GOV 2	4 (9.52)
	Varices IGV 1	3 (7.14)
Child Pugh n (%)	Varices IGV 1	3 (7.14)
	B	33 (78.57)
	C	8 (19.05)
Meld, media +/- DS	A	1! (2.38)
	- - - -	14 (5.12)

DS: Desviación standard IQR: Rango intercuartílico Hgb: Hemoglobina BUN: Nitrógeno de urea sanguíneo

Fuente: Boleta recolección de datos

La presión arterial sistólica al ingreso tiende a ser baja 99 mmHg (92-106), los resultados de laboratorios que más llaman la atención son anemia moderada, con niveles de hemoglobina con una media de 8.15 g/dl (RIQ 7.2-10); INR prolongado 1.52 (0.5-1.6) y elevación del nitrógeno de urea sanguíneo 30 mg/dl (24-36). Los hallazgos endoscópicos más frecuentes fueron varices esofágicas grandes con 27 casos (64.29%). Respecto a la gravedad de la hepatopatía crónica, el Child Pugh más frecuente fue B en 33 casos (78.57%) y un Meld con media de 14 puntos (+/-5.12).

El nivel de lactato al ingreso en la cohorte global fue de 3.6 (IQR1.2-4.0) mmol/L, con un nivel de lactato menor en los pacientes sobrevivientes respecto a los pacientes que presentaron mortalidad (3 vs 4 mmol/L), valores con significancia estadística (Tabla No. 2). Respecto al puntaje de Blatchford la media en la cohorte global fue de 14 +/- 1.92 puntos, clasificada como riesgo alto de resangrado y mortalidad en función del estudio evaluado, los pacientes que sobrevivieron al evento de hemorragia variceal tuvieron una media en el puntaje de Blatchford de 13.8 +/- 1.92 puntos que corresponde a alto riesgo de resangrado y mortalidad

mientras que los pacientes que no sobrevivieron al evento de hemorragia variceal tuvieron una media en el puntaje de Blatchford de 18.4 +/- 0.32 que corresponde a alto riesgo de mortalidad, valores con significancia estadística.

Las áreas bajo la curva ROC para predecir mortalidad fueron 0,8 para el nivel de lactato al ingreso y 0,88 para el puntaje de Blatchford respectivamente (Figura 1). El área bajo la curva ROC para lactato demostró una sensibilidad del 70% y especificidad del 89% para predecir mortalidad en hemorragia variceal, mientras que el área bajo la curva ROC para la escala de Blatchford demostró una sensibilidad del 91% y especificidad del 84%. Al comparar las 2 curvas ROC se obtuvo una prueba de DeLong que se acerca al 0 lo que nos indica homogeneidad en ambas curvas

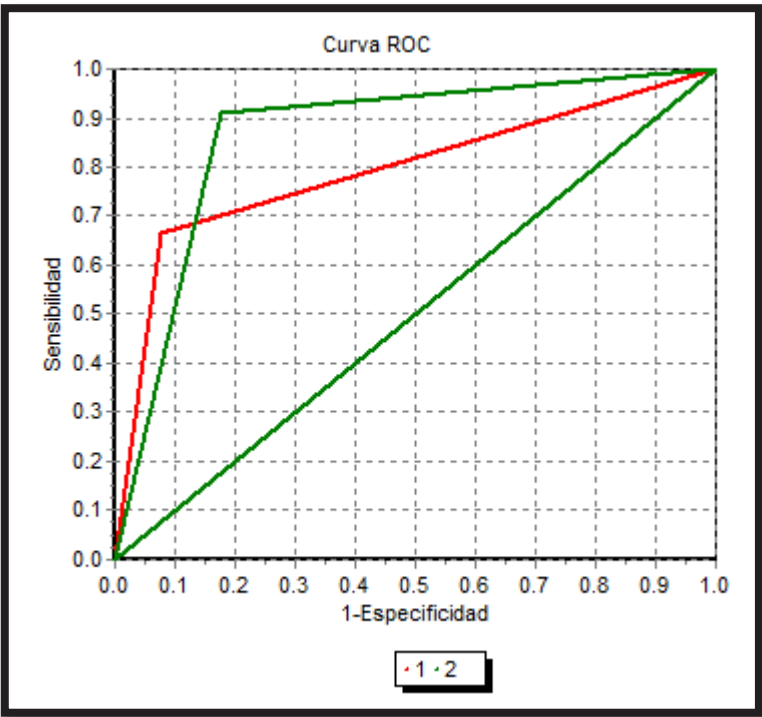
Tabla No. 2
Lactato y calificación clínica de Blatchford al ingreso

Variable	Total (n= 42)	Sobrevivientes (n= 28)	Mortalidad (n= 14)	Valor p
Lactato al ingreso mmol/L, media (IQR)	3.6 (3.2-4.0)	3 (1.2 –3.8)	4 (3.6–4.4)	0.03
Puntaje de Blatchford, media +/- DS	14 (4.92)	13.1 (1.92)	18.4 (0.32)	0.05

DS: Desviación standard **IQR:** Rango intercuartílico

Fuente: Boleta recolección de datos.

Gráfica No. 1



Fuente: Epidat, tablas 2x2

Curva	Área ROC	Sensibilidad	Especificidad	DeLong	IC (95%)	
1: Lactato al ingreso	0.80	0.70	0.89	0.0655	0.6717	0.9283
2: Puntaje de Blatchford	0.889	0.91	0.84	0.0504	0.7901	0.9877

DS: Desviación standard IQR: Rango intercuartílico
Fuente: Boleta recolección de datos.

Discusión

En el estudio se incluyeron 42 pacientes con diagnóstico de hemorragia variceal dividiéndolos en 14 pacientes nominados como casos en los que se evaluó estrictamente el nivel de lactato al ingreso y 28 pacientes en los cuales además se evaluó el puntaje clínico de Blatchford, con una media de edad de 66 $\pm$ 5.44 años, de los cuales el 81.75% eran del género femenino, epidemiológicamente, la edad es mucho mayor a la descrita en la literatura que se encuentra alrededor de la cuarta década de la vida, mientras que el género femenino en el caso de hemorragia variceal tiene cierto predominio según varias series de casos.⁷ El síntoma de presentación más común fue hematemesis en un 78.57% que se asemeja al estudio de Wada y col⁸ quienes evaluaron el lactato como predictor de mal pronóstico en pacientes de intensivo que presentaban HGIS, aunque ellos no estudiaron únicamente pacientes con etiología variceal.

El estudio encontró que el nivel medio de lactato de 4.6 mmol/L al ingreso tiene sensibilidad moderada pero baja especificidad para predecir mortalidad en pacientes con enfermedad con hemorragia gastrointestinal de origen variceal, en comparación con el estudio de Kersh y col que demostraron un área bajo la curva ROC de 0.69 para el nivel del lactato al ingreso, en el presente estudio la sensibilidad es mejor, sin embargo ellos realizaron un segundo análisis agregando el lactato al puntaje clínico de Rockall y obtuvieron un área bajo la curva de 0.82 ($p < 0.01$) que termino demostrando alta sensibilidad para predecir mortalidad hospitalaria, aunque hay diferencias en los métodos de comparación sería interesante estudiar el nivel de lactato al ingreso agregado al puntaje de Blatchford para mejorar la sensibilidad del presente estudio. En otro estudio Koch y col.⁹ encontraron que el nivel sérico de lactato elevado en pacientes con HGIS que ingresaban en UTI es superior a algunas puntuaciones de pronóstico estándar para predecir mortalidad, que el nivel elevado de lactato sérico se asoció con mayor mortalidad hospitalaria y se correlacionó independientemente con la muerte, sin embargo en este estudio el lactato por sí solo no alcanza datos confiables para poder ser usado como predictor de mortalidad en hemorragia variceal en nuestro hospital. Los principales sistemas de puntuación que predicen resultados en pacientes con HGIS, como puntaje clínico y completo de Rockall, escala de Glasgow-Blatchford y la escala AIMS65 usan presión sistólica y frecuencia cardíaca como parte del esquema, pero ninguno utiliza lactato sérico para predecir los resultados y tampoco son exclusivos de hemorragia variceal ya que por ejemplo el puntaje completo de Rockall utiliza hallazgos endoscópicos relacionados a hemorragia no variceal, razón por la cual se deseaba encontrar un método estadísticamente significativo que pudiera ser alternativa en este entorno. No se puede dilucidar si la adición del puntaje de Blatchford al nivel de lactato mejoraría significativamente

la propiedad discriminativa del lactato, por lo que sería de interés para saber si no se habría perdido ningún caso de muerte intrahospitalaria. Tal estrategia altamente sensible podría tener un costo muy bajo de especificidad.

La literatura tiene amplia evidencia que, en sepsis grave, lactato sérico elevado se asocia con mortalidad independiente de disfunción orgánica y shock ya que se ha demostrado que mayor eliminación de lactato en las primeras 6 horas¹¹ y que se asocia con una disminución de la mortalidad a los 60 y 90 días, incluso en ausencia de hipotensión arterial. En otro entorno, los pacientes con traumatismos tienen una tasa de supervivencia del 100% con la normalización de su nivel de lactato sérico en 24 horas. El concepto de hipoperfusión tisular a pesar de la restauración de la hemodinámica fue respaldado por estudios clínicos que mostraron evidencia de hipoperfusión tisular, evidenciada por acidosis láctica y saturación venosa mixta de oxígeno venoso, a pesar de la normalización de parámetros vitales, incluyendo presión arterial, frecuencia cardíaca y producción urinaria. Además, la HGIS tiene un nivel de lactato anormalmente elevado, a pesar del hematocrito y la frecuencia cardíaca normales, que apuntan al uso potencial del nivel de lactato para identificar a pacientes con enfermedades ocultas. Algunos mecanismos de producción de ácido láctico no se reflejan en parámetros vitales, como presión arterial y frecuencia cardíaca. Estos hallazgos apoyan el papel del lactato sérico como marcador de hipoperfusión tisular en contexto de parámetros hemodinámicos normales en las primeras etapas de la hipoperfusión y resucitación. Otros métodos propuestos para la producción de lactato no se pueden medir ni predecir basándose únicamente en la hemodinámica, por lo que como recomendación será interesante evaluar si con una población más grande y análisis multivariado, el nivel de lactato al ingreso sumado a otras escalas de predicción, como Blatchford podría utilizarse como herramienta valiosa de predicción de resultados en hemorragia variceal ya que podría mejorar la sensibilidad y especificidad.



Conclusiones

1. El nivel de lactato al ingreso demuestra una sensibilidad del 70% (moderada) y una especificidad del 89% (alta) para correlacionarla con mortalidad en pacientes con hemorragia variceal.
2. El rendimiento de lactato al ingreso comparado con sistemas de puntuación ya existentes, como la escala de Blatchford demuestra capacidad discriminativa similar.

Bibliografía

1. Haq I, Tripathi D. Recent advances in the management of variceal bleeding. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017;5:113–26.
2. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–52.
3. Maxime M, Marika R, Dominique T. Variceal bleeding in cirrhotic patients. *Gastroenterology Report*, 5(3), 2017, 185–192.
4. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, Sun X, Travis AC, Johannes RS. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1215–24.
5. Miklsen ME, Mitiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37:1670–7.
6. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000;356:1318–21.
7. Merli M, Nicolini G, Angeloni S et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003;38:266–72.
8. Wada, T, Hagiwara A et al. Early lactate clearance for predicting active bleeding in critically ill patients with acute upper gastrointestinal bleeding: a retrospective study. *Intern Emerg Med*. 2016. 108.1-7
9. Koch A, Buendgens L, Dućkers H, et al. Bleeding origin, patient-related risk factors, and prognostic indicators in patients with acute gastrointestinal hemorrhages requiring intensive care treatment. A retrospective analysis from 1999 to 2010. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2013;108:214–22.
10. El-Kersh K, Chaddha U, Guardiola J et al. Predictive role of admission lactate level in critically ill patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *The Journal of Emergency Medicine*, Vol. 10-, No. 8-, pp. 1–8, 2015.
11. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637–42

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA EN CIRROSIS DESCOMPENSADA

¹Echeverría, O., ²Rivera, G.

¹Residente I Gastroenterología y endoscopía digestiva, Hospital Roosevelt

²Jefa Unidad Gastroenterología y endoscopía digestiva, Hospital Roosevelt

La coagulación intravascular diseminada (CID) es una afección trombo-hemorrágica sistémica y adquirida, que presenta aumento en la morbi-mortalidad de los pacientes. En pacientes con cirrosis hepática descompensada su diagnóstico presenta un reto, ya que comparten características con la CID y la presencia de esta representa un incremento en las complicaciones del paciente con cirrosis.

Objetivos: Determinar la presencia de CID en pacientes con cirrosis descompensada, así como correlacionar la mortalidad e identificar la causa de descompensación de la cirrosis hepática. **Metodología:** Estudio prospectivo observacional analítico, en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática descompensada hospitalizados en el Hospital Roosevelt. Se realizó muestreo por conveniencia de pacientes consecutivos ingresados. Se tomaron datos del expediente médico y se incluyeron pacientes mayores de 12 años, con diagnóstico de cirrosis hepática descompensada. Se analizaron los datos en el software Epiinfo versión 7.2.2.6 y Excel 2016. **Resultados:** Se incluyeron 30 pacientes, 19(63%) eran hombres, con una media de edad de 50(+/-12) años. La causa más común de descompensación fue hemorragia gastrointestinal superior con 13(43%) pacientes, la cual incremento en 4.2 veces el riesgo de tener CID vs cualquier otra causa de descompensación (OR = 5.2 IC 95%, 1.068-25.3; P=0.035). Se encontró un incremento de 12.5 veces el riesgo de CID en pacientes Child Pugh C vs B (OR = 13.5 IC 95%, 1.8-101; P=0.006). Conclusiones: Se encontró presencia de CID en 40% de los pacientes con cirrosis descompensada. Con aumento del riesgo de CID al presentar HGIS y Child Pugh C de 4.2 y 12.5 veces respectivamente.

Palabras clave: Coagulación intravascular diseminada, cirrosis descompensada.

La coagulación intravascular diseminada (CID) se define como una enfermedad trombo-hemorrágica sistémica y adquirida, originada en la microvasculatura, debida a activación intravascular y no localizada de la coagulación y de la fibrinólisis y evidencia de consumo de factores, inhibidores naturales y plaquetas, así como de acción de citoquinas. En la fisiopatología podemos incluir 3 factores importantes como daño tisular, daño endotelial y fallo en el sistema retículo endoplásmico.¹

Las causas más comunes de CID encontramos sepsis, trauma, neoplasias y falla hepática severa. Para su

diagnóstico se ha utilizado diversos puntajes que incluyen recuento plaquetario, tiempo de protrombina, dímero D, y fibrinógeno.^{1,2}

La cirrosis hepática se asocia con un amplio espectro de anomalías hemostáticas que pueden contribuir a una hemorragia microvascular anormal. Estos incluyen trombocitopenia, disfunción plaquetaria, pruebas prolongadas de detección de la coagulación con tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina(TPT), zimógenos y cofactores de la coagulación disminuidos, factores de coagulación anormales (factores hipocarboxilados X, IX, VII, II, disfibrinógeno) y anticoagulantes naturales disminuidos (antitrombina III, proteína C, proteína S) reflejando un aumento de la fibrinólisis.¹⁻⁴

Separar el diagnóstico de CID en pacientes con cirrosis ha representado controversia, principalmente debido a que el término CID permanece poco definido. Por lo tanto, se ha utilizado de forma variable como **1)** un "diagnóstico clínico" para indicar las manifestaciones clínicas características de CID asociadas con sepsis, trauma, placenta abrupta o malignidad, como sangrado anormal de sitios múltiples, disfunción de múltiples sistemas orgánicos y cianosis acral/gangrena, aunque estas manifestaciones no son específicas ni frecuentes en la coagulopatía de consumo; **2)** un diagnóstico anatómico/patológico para indicar la presencia de trombos microvasculares en sitios múltiples a lo largo de la circulación; y **3)** un diagnóstico de laboratorio de activación descompensada, excesiva del sistema hemostático, caracterizada por agotamiento de los factores de coagulación consumibles en una medida que el PT, una rutina, prueba de detección de coagulación global, es prolongada (coagulopatía de consumo), una disminución de plaquetas y / o fibrinógeno, y evidencia tanto de una mayor formación de fibrina como de una mayor fibrinólisis (que casi siempre acompaña a la coagulación intravascular acelerada) como el aumento del dímero D, determinado por pruebas disponibles en los laboratorios clínicos durante las 24 horas.^{2,3,5-7}

La cirrosis descompensada comparte algunas anomalías de la coagulación con el patrón observado en la CID, lo que hace el diagnóstico de CID en el paciente con cirrosis es particularmente difícil y se basa principalmente en la presencia de un evento desencadenante, deterioro progresivo del paciente, reducción desproporcionada del

factor V y factor VIII. Por lo que se planteó este estudio para evaluar la población de pacientes ingresada en servicios de Medicina interna del hospital Roosevelt, así como la presencia de datos clínicos y de laboratorio compatibles con CID.^{1,2,4,6,8}

El objetivo primario de este estudio fue determinar la presencia de CID en pacientes con cirrosis descompensada durante su hospitalización. Los objetivos secundarios fueron correlacionar la presencia de CID y mortalidad en pacientes con cirrosis descompensada durante su hospitalización e identificar causa de descompensación de la cirrosis hepática. Objetivos secundarios se determinó el riesgo de CID según la causa de descompensación de la cirrosis hepática.

Metodología

Se realizó un estudio prospectivo observacional analítico, en pacientes ingresados con diagnóstico de cirrosis hepática descompensada en servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt. Se realizó muestreo por conveniencia de pacientes consecutivos ingresados. Se incluyeron pacientes mayores de 12 años, con diagnóstico de cirrosis hepática descompensada, que hayan autorizado participar en el presente estudio y que presenten expediente clínico con datos necesarios para la presente investigación.

Para el diagnóstico de CID se utilizó el puntaje de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis que incluye el

cálculo de 4 parámetros: Recuento plaquetario, Marcadores de fibrina elevados (Dímero D), Tiempo de protrombina y nivel de fibrinógeno. Con puntaje ≥ 5 puntos se diagnostica CID y si este es <5 se descarta el diagnóstico.^{2,9}

Se realizó el cálculo de la muestra con nivel de confianza de 95% y margen de error del 10%. Para el análisis estadístico se tabularon los datos en Excel 2016. Se realizó cálculo de medias, desviación estándar, cálculo de Odds Ratio, Chi cuadrado y T de student para comparación de medias. Se calculó con 95% de IC y se consideró $p < 0.05$ estadísticamente significativa. Todos los análisis de datos se realizaron en el software Epiinfo versión 7.2.2.6 y en Excel 2016.

Resultados

Se incluyeron 30 pacientes en el estudio con diagnóstico de cirrosis hepática descompensada, de los cuales 19 (63%) eran hombres, con una media de edad de 50 (+/- 12) años.

La causa más común de cirrosis en los pacientes incluidos en el estudio fue por abuso del alcohol, con 24 pacientes, seguido de esteato-hepatitis no alcohólica (EHNA) y un paciente con hepatitis B. De los pacientes con abuso de alcohol, 12 (50%) presentaban estadio Child Pugh C, 10 pacientes con Child Pugh B y 2 pacientes en estadio A. (Tabla 2)

Tabla No. 2

Causa de Cirrosis	Child Pugh			Total
	A	B	C	
Alcohol	2 (100%)	10 (100%)	12 (66%)	24
EHNA	0	0	5 (32%)	5
Hepatitis B	0	0	1 (2%)	1
TOTAL	2	10	18	30

Fuente: Boleta recolección de datos.

Al evaluar las características clínicas de los pacientes, se incluyeron 2 pacientes con estadio Child Pugh A, 10 con Child Pugh B y 18 pacientes con Child Pugh C. Las edades entre los 3 grupos no tuvieron diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 1)

Tablas
Tabla No. 1

Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con cirrosis descompensada				
	Valores Referencia	Child Pugh		
		A	B	C
Edad		60 (+/- 20)	50 (+/- 10)	49 (+/- 12)
Masculino (%)		2 (100%)	7 (70%)	10 (55%)
TP	9.3-12.2 seg.	13.9 (+/- 1)	18.3 (+/-5.8)	22.1 (+/- 9)
Plaquetas	150-500 K/ul	181 (+/- 105)	111 (+/- 67)	102 (+/- 87)
Fibrinógeno	230-580 mg/dl	323 (+/- 30)	206 (+/- 141)	181 (+/- 151)
Dímero D	<0.5 µg/ml	0.1	0.7 (+/- 0.7)	1 (+/- 0.8)
Albúmina	3.4-4.8 mg/dl	4.4 (+/- 0.4)	2.7 (+/- 0.6)	2 (+/- 0.5)
Hemoglobina	12-16 mg/dl	10.5 (+/- 2.2)	9.8 (+/- 2.8)	8.7 (+/- 2.3)

Fuente: Boleta recolección de datos.

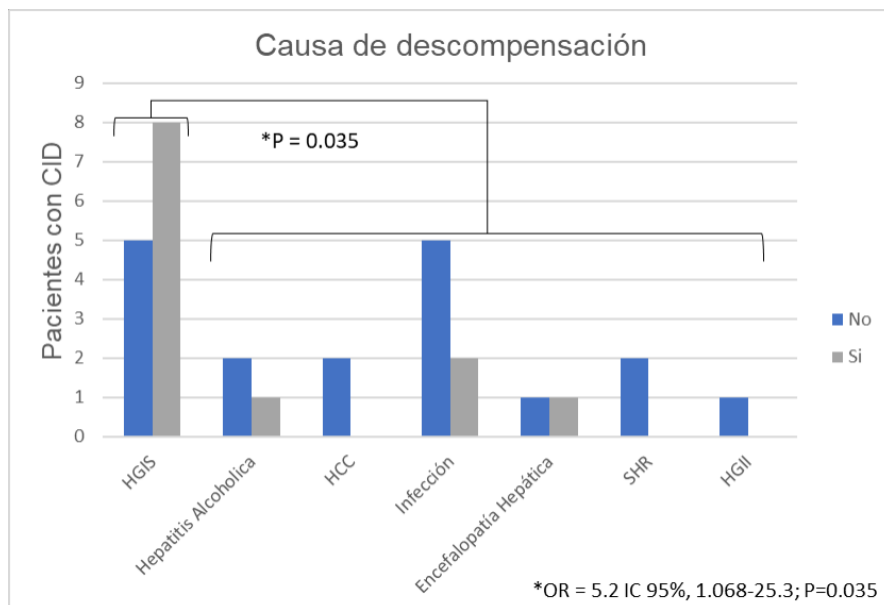
Al evaluar las características de laboratorio de los pacientes incluidos, el tiempo de protrombina se encontró significativamente más prolongado en los pacientes con cirrosis en estadio Child Pugh B y C comparado con los pacientes Child Pugh A con medias de 18.3, 22.1 y 13.9 segundos respectivamente. En el recuento plaquetario y nivel de hemoglobina no se encontró diferencia significativa entre los 3 grupos de pacientes. El nivel de fibrinógeno no hubo diferencia significativa entre los pacientes con cirrosis Child Pugh B y C, sin embargo, al comparar cada uno de estos grupos con los pacientes Child Pugh A, se encuentra disminuido significativamente en los estadios con niveles medio de fibrinógeno de 206, 181 y 232 mg/dl respectivamente. Los niveles de dímero D se encontraron aumentados significativamente en los pacientes con Child Pugh B y C comparados con el grupo de pacientes Child Pugh A. Los niveles de albúmina se encuentran en medias de 4.4 en Child Pugh A, 2.7 en Child Pugh B y 2 en Child Pugh C con diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos. (Tabla No. 1)

La causa de ingreso más común de los pacientes incluidos en el estudio fue por hemorragia gastrointestinal superior (HGIS) con 13 (43%) pacientes, seguido de procesos infecciosos con 7 (23%), de los cuales 3 peritonitis bacteriana espontánea, 2 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, 1 paciente con colangitis aguda y 1 paciente con

infección de tejidos blandos. La tercera causa más común de ingreso fue por hepatitis alcohólica con 3 pacientes y el resto de las causas fueron carcinoma hepatocelular 2 pacientes, encefalopatía hepática 2 pacientes, síndrome hepatorenal 2 pacientes y 1 pacientes con hemorragia gastrointestinal inferior. Al comparar pacientes que ingresaron por HGIS versus cualquier otra causa se encontró incremento de 4.2 veces el riesgo de tener coagulación intravascular diseminada (CID) (OR = 5.2 IC 95%, 1.068-25.3; P=0.035). (Gráfica No. 1)



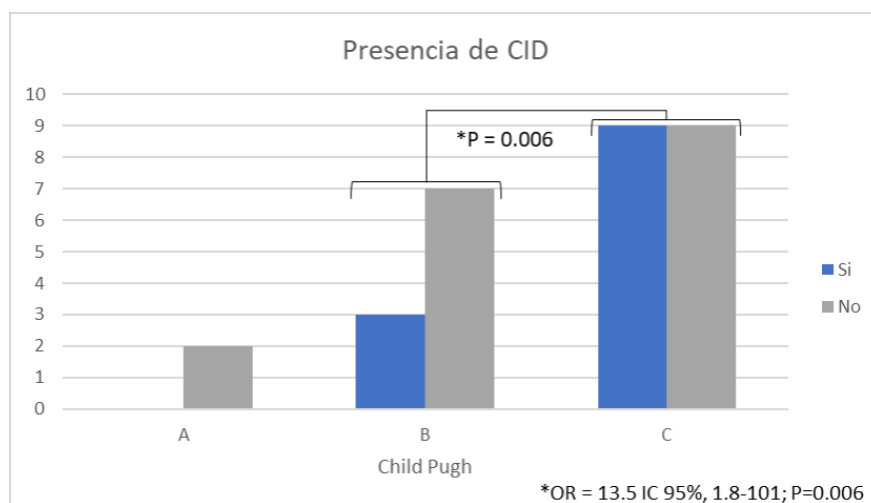
Gráficas
Gráfica No. 1



Boleta recolección de datos.

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 12 presentaban criterios para diagnóstico de CID, de los cuales 9 pacientes tenían estadio Child Pugh C y 3 pacientes Child Pugh B y ningún paciente en estadio Child Pugh A. Se encontró un incremento de 12.5 veces el riesgo de CID en pacientes Child Pugh C comparado con pacientes Child Pugh B (OR = 13.5 IC 95%, 1.8-101; P=0.006). (Gráfico No. 2)

Gráfico No. 2



Fuente: Boleta recolección de datos.



Se realizó un análisis del subgrupo de pacientes con cirrosis hepática Child Pugh B y C, ya que en este grupo de pacientes las características de la enfermedad presentaban características clínicas compatibles con el diagnóstico de CID, por lo que se evaluó los diferentes parámetros y evaluar las diferencias en los grupos. En el grupo de pacientes con Child Pugh B se encontró diferencias estadísticamente significativas en el valor de fibrinógeno, encontrando medias de 87 vs 258 mg/dl en los pacientes con diagnóstico y sin diagnóstico de CID respectivamente ($p = 0.018$), en el resto de valores no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Al analizar el subgrupo de pacientes con cirrosis hepática Child Pugh C, con 50% del grupo presentaba diagnóstico de CID, se encontró diferencias estadísticamente significativas

en el valor de plaquetas con media de 56 vs 148 K/ul entre los pacientes que presentaban diagnóstico de CID y los pacientes que no presentaban CID ($p = 0.0299$) y en el valor de dímero D con media de 1.67 y 0.33 en pacientes con diagnóstico de CID y los que no tenían diagnóstico ($p < 0.001$).

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 2 de 12 pacientes con CID fallecieron, ambos con diagnóstico de CID con puntaje de 7 puntos, uno de los pacientes tenía diagnóstico de ingreso de neumonía adquirida en la comunidad y el segundo paciente con diagnóstico de ingreso con HGIS ambos pacientes con cirrosis hepática Child Pugh C secundaria a abuso de alcohol.

Anexos

Tabla No. 3

Presencia de CID en pacientes con Child Pugh B			
	Si	No	p
TP	24.3 (+/- 6.02)	15.78 (+/- 0.77)	0.117
Plaquetas	73 (+/- 28)	128 (+/- 73)	0.129
Fibrinógeno	87 (+/- 10)	258 (+/- 141)	0.018
Dímero D	1.43 (+/- 0.61)	0.45 (+/- 0.68)	0.067
Albúmina	2.9 (+/- 0.26)	2.59 (+/- 0.75)	0.369

Fuente: Boleta recolección de datos.

Tabla No. 4

Presencia de CID en pacientes con Child Pugh C			
	Si	No	p
TP	25.2 (+/- 11.98)	19.07 (+/- 4.09)	0.178
Plaquetas	56 (+/- 31)	148 (+/- 103)	0.030
Fibrinógeno	134 (+/- 168)	220 (+/- 126)	0.241
Dímero D	1.67 (+/- 0.70)	0.33 (+/- 0.31)	<0.001
Albúmina	2.04 (+/- 0.56)	2.05 (+/- 0.54)	0.993

Fuente: Boleta recolección de datos.



Discusión

En el estudio se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática descompensada, con una media de edad de 50 años, de los cuales el 63% eran del sexo masculino. Del total de pacientes incluidos en el estudio 12 presentaban criterios para diagnóstico de CID, 9 pacientes en estadio Child Pugh C y 3 pacientes en Child Pugh B.

La causa más común de CID fue secundario a hemorragia gastrointestinal superior con 8 pacientes, seguido de proceso infeccioso con 2 pacientes, de los cuales un paciente presentó infección de tejidos blandos y otro por neumonía adquirida en la comunidad, un paciente por hepatitis alcohólica y un paciente por encefalopatía hepática grado III.

En el presente estudio se encontró que pacientes con estadio de cirrosis más avanzado Child Pugh C presentan aumento de riesgo de 12.5 veces de CID comparado con Child Pugh B (OR = 13.5 IC 95%, 1.8-101; P=0.006), también se encontró que el diagnóstico de ingreso de HGIS presenta aumento de riesgo de CID en 4.2 veces (OR = 5.2 IC 95%, 1.068-25.3; P=0.035).

Como se demostró en estudios previos,⁴ los pacientes con cirrosis hepática en estadios avanzados presentan características clínicas compartidas con CID, sin embargo, en el presente estudio no todos los pacientes con estadio Child Pugh B o C cumplían criterios diagnósticos de CID, por lo que se realizó un análisis del subgrupo de pacientes con Child Pugh C en el que se encontró que el nivel de plaquetas más bajo y el nivel Dímero D elevado pueden apoyarnos en el diagnóstico de CID, además de lo que mencionamos al inicio del presente artículo, el diagnóstico de CID en el paciente con cirrosis es particularmente difícil y debemos basarnos principalmente en la presencia de un evento desencadenante, el deterioro progresivo de paciente y si se tiene disponible realizar medición de factor V y VIII ya que estos pacientes tendrán una reducción de los mismos. Además, en este grupo de pacientes es importante realizar un abordaje integral en el ingreso para tratar la causa desencadenante de la descompensación para así reducir la morbilidad y mortalidad asociada a la CID.

Conclusiones

1. Se encontró presencia de CID en el 40% de los pacientes ingresados por cirrosis descompensada.
2. Se evidenció mortalidad en 2 de los 10 pacientes con diagnóstico de CID comparado con ninguna en el grupo de los pacientes sin CID.
3. La causa más común de descompensación de cirrosis hepática fue por hemorragia gastrointestinal superior.
4. Se encontró incremento del 4.2 veces el riesgo de CID en pacientes con HGIS comparado con el resto de las causas

de descompensación.

5. Se evidenció un riesgo de 12.5 veces de presentar CID en pacientes con estadio Child Pugh C vs B.
6. En pacientes con Child Pugh C y diagnóstico de CID se encontró niveles de plaquetas significativamente reducidos y niveles de dímero D más altos que los pacientes los pacientes sin diagnóstico de CID.

Bibliografía

1. Fondevila C, Adjunto P, Hematología MI-. Coagulación Intravascular Diseminada. SUPLEMENTO,. 2012;16:36–40.
2. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. 2014;(Table 1):1–8.
3. Iii AT. AICF and DIC in Liver Cirrhosis : Expressions of a Hypercoagulable State. 1999;2801–3.
4. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation Disorders in Liver Disease. 2002;
5. Hurwitz A. A c q u i r e d B l e e d i n g D i s o r d e r s. Hematol Clin NA [Internet]. Elsevier Inc; 2017;31(6):1123–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.08.012>
6. Bakker CM, Wilson JHP. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis. 1992;330–5.
7. Ben-ari Z, Osman E, Hutton RA, Burroughs AK. Disseminated Intravascular Coagulation in Liver Cirrhosis : Fact or Fiction ? 1999;94(10).
8. Téllez-ávila FI, Chávez-tapia NC, Torre-delgadillo A. Trastornos de coagulación en el cirrótico. 2007;153–60.
9. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. 2009;(February):24–33.



PREDICTORES DE FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA EN LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS, DEL HOSPITAL ROOSEVELT

¹Sáenz, N., ²García, I., ³Rivera, G., ⁴ Chocó. A

¹ Residente II, postgrado de Gastroenterología, Hospital Roosevelt.

³Médico jefe de Gastroenterología y Endoscopía Digestiva, Hospital Roosevelt,

⁴Asesor estadístico, unidad de investigación, Hospital Roosevelt.

RESUMEN

Introducción: La hepatitis B crónica afecta a más de 350 millones de personas en todo el mundo. Se han investigado marcadores de virus de hepatitis B como predictores de severidad de fibrosis hepática. (1) Algunos estudios han identificado niveles de carga viral, antígeno de superficie así como elevación de transaminasas y el impacto predictor de severidad de fibrosis y complicaciones hepáticas (1-2).

Método: Estudio Longitudinal, analítico y retrospectivo de pacientes con hepatitis B crónica en tratamiento con tenofovir que incluyó 30 pacientes evaluando pruebas de laboratorio, así como marcadores de hepatitis B crónica desde su diagnóstico y en seguimiento por 6 meses. El objetivo evaluar predictores de severidad de fibrosis a través de la medición de parámetros bioquímicos y marcadores de hepatitis B. **Resultados:** Dentro de las características basales se identificó predominio de sexo masculino (60%), con media de edad de 40 años, marcadores de hepatitis B con antígeno e positivo 53.3%, dentro de la población de estudio. En un periodo de seguimiento se identificó progresión de la fibrosis y carga viral elevada con un valor de p: 0.99 para APRI y p: 0.28 para FIB4, además la correlación con los valores de transaminasas elevadas p: 0.001, no se identificó que el antígeno e tuviera relación con el grado de fibrosis. p: 0.29 **Conclusiones:** Aunque la progresión a fibrosis es superior en pacientes con carga viral elevada y niveles de transaminasas elevados no se encontró una asociación directa en pacientes con hepatitis B crónica, se deben realizar estudios con intervalo de tiempo mayor.

Introduction: Chronic hepatitis B affects more than 350 million people worldwide. Hepatitis B virus markers have been investigated as predictors of hepatic fibrosis severity.¹ Some studies have identified levels of viral load, surface antigen as well as transaminase elevation and the predictive impact of fibrosis severity and liver complications¹⁻². Method: Longitudinal, analytical and retrospective study of patients with chronic hepatitis B in tenofovir treatment that included 30 patients evaluating laboratory tests, as well as chronic hepatitis B markers from their diagnosis and in follow-up for 6 months. The objective was to evaluate predictors of

fibrosis severity through the measurement of biochemical parameters and hepatitis B markers. **Results:** Within the baseline characteristics, predominance of males was found (60%), with a mean age of 40 years, markers of Hepatitis B with antigen e positive 53.3%, within the study population. In a follow-up period, progression of fibrosis and high viral load was identified with a p-value: 0.99 for APRI, p: 0.28 for FIB4, in addition to correlation with high transaminase values p: 0.001, the antigen e was not identified was related to the degree of fibrosis. p: 0.29 **Conclusions:** Although the progression to fibrosis is higher in patients with high viral load and elevated transaminase levels, no direct association was found in patients with chronic hepatitis B. Studies with a longer time interval should be performed.

Palabras Claves: hepatitis B, antígeno de superficie, cirrosis hepática, carga viral de hepatitis B, antígeno e de hepatitis B, portadores de hepatitis B, carga viral, transaminasas.

INTRODUCCION

La hepatitis B crónica afecta a más de 350 millones de personas en todo el mundo, es la décima causa de muerte debido a complicaciones a largo plazo de la infección incluyendo el desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma (HCC), el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) positivo tiene 70 veces mayor riesgo de desarrollar hepatocarcinoma¹.

En los años 70 y 80 fue identificada un área de alta prevalencia en aldeas de Zacapa en donde se identificó un número importante de hepatocarcinoma asociado a hepatitis B²

Se ha identificado que los niveles de carga viral de hepatitis B crónica y antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) se asocian con progresión a cirrosis y sus complicaciones, debido a esto se han investigado como marcadores de actividad de la enfermedad³⁻⁶

Mejía y cols, en 1994-1995 luego de recibir 4 casos de hepatocarcinoma asociado a hepatitis B en el Hospital Roosevelt. Se investigó el área de Suchitepéquez donde habitaban los pacientes con hepatocarcinoma en un 82% se identificó anti-HBc positivo, siendo el 12% portadores



del HBsAg un patrón de un área con alta endemicidad. (2).

Se ha investigado la asociación de marcadores útiles para evaluar el cese de terapia análogos de nucleósidos (NA) y la evaluación de actividad de la enfermedad con progresión a fibrosis y complicaciones⁴⁻⁷; Debido a esto se examinó cuáles son los factores de laboratorio que participan en la progresión a fibrosis hepática, además de clarificar la eficacia de los marcadores de hepatitis B crónica para predecir el desarrollo y progresión de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis B crónica.

MATERIALES Y METODOS.

Se realizó un estudio longitudinal, analítico y retrospectivo de pacientes con diagnóstico de hepatitis B crónica, que asisten a control en consulta externa de la clínica de enfermedades infecciosas en el Hospital Roosevelt en el periodo comprendido de enero a mayo de 2018.

Diseño de estudio: Cohortes históricas.

Objetivo primario: Evaluar el riesgo de progresión de fibrosis hepática a través de la medición parámetros bioquímicos y marcadores de hepatitis B como predictores en pacientes con hepatitis B crónica.

Objetivos secundarios: Determinar los valores bioquímicos en el curso de tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica y su progresión a fibrosis hepática, además de identificar marcadores de virus de hepatitis B asociados con progresión a fibrosis hepática y enumerar las características basales de los pacientes con hepatitis B en tratamiento con tenofovir.

Dentro de los criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de hepatitis B crónica, en edades entre 18 y 80 años, con marcadores de HBsAg positivo por más 6 meses con criterios para tratamiento con terapia antiviral para hepatitis B crónica con tenofovir y que posean datos clínicos completos al inicio de su seguimiento así como durante la última visita.

Criterios de Exclusión: Co-infección Hepatitis C crónica o virus de inmunodeficiencia adquirida. Evidencia médica de la enfermedad hepática debido a una etiología alternativa o uso de drogas hepatotóxicas.

Metodología: La fecha de la primera evaluación se definió como el inicio del seguimiento en consulta externa de clínica de enfermedades infecciosas, El final del seguimiento se definió como 6 meses posteriores a inicio de tratamiento con tenofovir 300mg cada 24hrs. Los datos clínicos, incluyendo marcadores de virus de hepatitis B, se documentaron de datos de revisión de expedientes clínicos en la primera consulta y el seguimiento tomando a consideración las pruebas de laboratorio y marcadores de VHB realizados en su diagnóstico y su seguimiento durante 6 meses posteriores.

En este estudio no se tomaron datos de biopsias de hígado para definir el diagnóstico de fibrosis hepática, se utilizó el índice FIB4 y APRI como índices de fibrosis hepática.

Índice FIB4 se calcula con edad por aspartato aminotransferas (AST) entre el número de plaquetas por alanino aminotransferasa (ALT) con categorías de sin fibrosis <1.45, fibrosis leve 1.45-3.25 y Fibrosis severa >3.25, así como el Índice APRI que utiliza AST entre el límite superior normal por 100 entre el número de plaquetas tomando las siguientes categorías sin fibrosis <0.7, fibrosis significativa 0.7-1, fibrosis severa >1. En este estudio la presencia de fibrosis se definió con las características clínicas y de imagen por ultrasonido hepático así como midiendo el grado de fibrosis según APRI y FIB4.

En el Hospital Roosevelt, las indicaciones para la terapia de Análogos nucleósidos en cada paciente se determinan de acuerdo con las directrices de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, la Asociación Europea para el Estudio del Hígado.⁵

La vigilancia de carcinoma hepatocelular, se llevó a cabo cada 6 meses a través de ultrasonido hepático y análisis de sangre, incluyendo conteo sanguíneo completo, pruebas de bioquímica de la sangre y el marcador tumoral α -fetoproteína, de acuerdo con las directrices de práctica clínica para el carcinoma hepatocelular.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se evaluó el tiempo libre del evento en pacientes con valores altos y bajos de marcadores de VHB.

Se realizó un Prueba Chi cuadrado y t Student para evaluar las distribuciones de variables de acuerdo a la frecuencia. La descripción de los eventos se calcularon a través de tasas de incidencia. El análisis de los resultados fueron realizados utilizando el software estadístico SPSS (software SPSS Statistics versión 23.0), las variables cuantitativas se resumieron con medias y desviación estándar, las variables cualitativas se resumieron con frecuencias y porcentajes, se tomó una P estadísticamente significativa $p < 0.05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se evaluaron un total de 30 pacientes. Las características de los pacientes y la progresión a fibrosis hepática se muestran en La Tabla 1 Un total de 12 (40%) mujeres y 18 (60%) hombres, sexo masculino predominó en un 60% se ha documentado en estudios previos como factor de riesgo de progresión a fibrosis hepática y hepatocarcinoma (8), la edad mediana de la población en el (rango intercuartil) fue de 40 años. El periodo medio de seguimiento establecido fue de 6 meses en todos los pacientes. En cuanto a los marcadores de hepatitis B se evidenció que todos los pacientes con antígeno de hepatitis B positivo, además el antígeno de hepatitis e se encontraba positivo 53.3% asociado con replicación activa



del virus. Se evaluó las diferencias de los parámetros bioquímicos basales y el seguimiento (tabla 2) se muestra un descenso en los valores de pruebas bioquímicas en el seguimiento de los pacientes con niveles de transaminasas bajos con una diferencia estadísticamente significativa $p:0.001$ se correlacionó con el tratamiento recibido para hepatitis B crónica con análogos nucleósidos, identificando además que el descenso de los niveles de transaminasas se relaciona de forma proporcional con el descenso de carga viral de los pacientes en su seguimiento; estudios previos evidencian disminución de la carga viral de pacientes y su asociación con disminución de progresión a fibrosis⁵ cumpliendo con los objetivos del tratamiento de hepatitis B; La Figura 1. Muestra las diferencias de carga viral entre las características basales y su seguimiento identificando un descenso significativo de logaritmo de carga viral, con supresión potente de la carga viral con el tratamiento con tenofovir que permiten un adecuado control y prevención de complicaciones asociadas a progresión a fibrosis.

Tabla 1 características basales

Características		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Femenino	12	40.0%
	Masculino	18	60.0%
Edad	Media (+/-)	40	(15/82)
HBsAg	negativo	0	0.0%
	positivo	30	100.0%
Anti_Hbe	negativo	15	50.0%
	positivo	15	50.0%
Antígeno e	negativo	14	46.7%
	positivo	16	53.3%
HBcIgM	negativo	29	96.7%
	positivo	1	3.3%
Anticuerpo del Core de HB	negativo	0	0.0%
	positivo	30	100.0%

HBsAg: Antígeno de superficie de hepatitis B, Anti_Hbe: anticuerpo e de hepatitis B, HBcIgM: anticuerpo IgM core de hepatitis B.

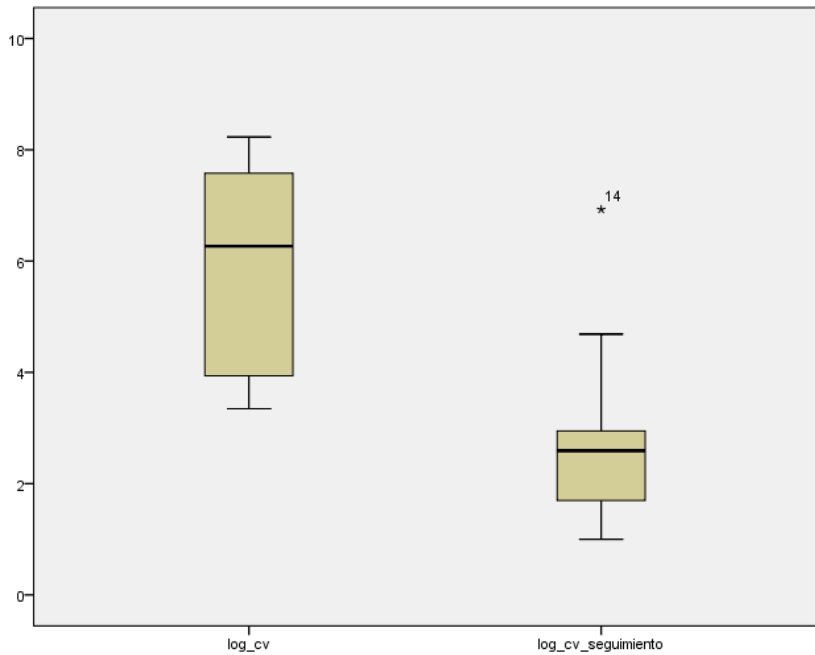
Tabla 2 parámetros bioquímicos en pacientes portadores de hepatitis B crónico

Parámetros basales			Parámetros de seguimiento			
Parámetros	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
plaquetas	212000	186000	251000	202000.00	105000.00	233000.00
AST	46.0	30.2	86.0	34.65	26.40	45.40
ALT	52.4	38.0	74.6	38.20	31.30	46.00
BT	.68	.40	1.10	.63	.48	.95
Albumina	4.29	3.82	4.80	4.50	4.20	4.75
HBV_ADN	1880533	8658	37964784	390.00	50.00	883.00

AST: aspartato aminotransferasas, ALT: alanino aminotransferasas; HBV_ADN: carga viral de hepatitis B.

!

Fig 1. Carga viral posterior a tratamiento con tenofovir en 6 meses.



En la tabla 3. Los pacientes con diferentes grados de fibrosis muestran una media de carga viral superior a log 6.28, sin identificar una asociación directa, $p: 0.28$ y los valores de carga viral menores a log 4.60 muestran mayor frecuencia en pacientes sin fibrosis $p:0.28$ para APRI, y $p:0.99$ con FIB4; sin embargo la progresión a diferentes grados de fibrosis dentro de índices APRI y FIB4 la carga viral era mayor en el grupo de fibrosis leve, aunque no mostro una asociación directa estadísticamente significativa.

Tabla 3. Características de carga viral con valores de APRI y FIB4.

		Logaritmo Carga viral			p: (n=30)
		Media na	Percentil 25	Percentil 75	
APRI	sin fibrosis	4.48	3.67	6.91	$p:0.99$
	fibrosis leve	7.03	6.52	8.23	
	fibrosis severa	6.36	4.35	7.66	
FIB4	sin fibrosis	4.60	3.77	7.58	$p:0.28$
	fibrosis leve	6.51	4.01	7.03	
	fibrosis severa	6.28	4.35	7.65	

Log_CV: logaritmo de carga viral

En la Figura.2 se identifica una curva ROC donde se evidencia la sensibilidad de 100% con una especificidad de 70% entre los valores de transaminasas y los grados de fibrosis, apoyando que a niveles superiores de transaminasas están asociados con progresión a fibrosis. En la tabla 4 se identificó que el antígeno e se encontraba positivo 37.7% de pacientes con progresión a fibrosis esto debido a que el antígeno e muestra replicación del virus activa y se asocia como predictor de progresión a fibrosis, En este estudio el antígeno e, no muestra asociación significativa con grados de fibrosis $p: 0.29$ pero si se evidenció una mayor proporción de pacientes con fibrosis dentro del grupo con antígeno e positivo.



grupo con antígeno e positivo.

Figura 2. Curva Roc de Transaminasas con asociación a fibrosis

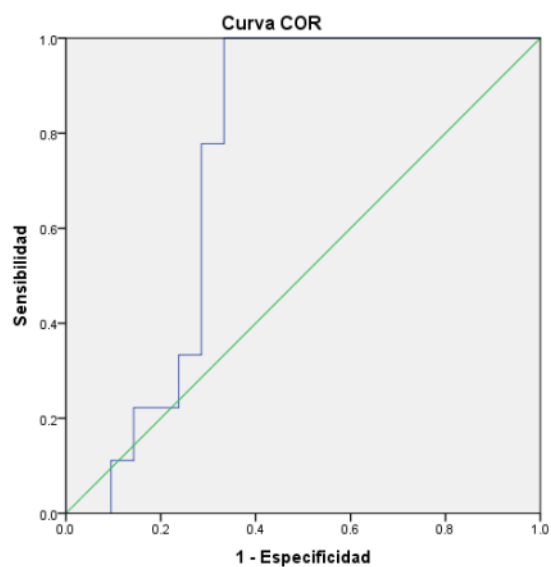


Tabla 4. Antígeno e y su asociación con fibrosis

Tabla cruzada			Fibrosis		Total	<i>p</i>
			no	si		
Antígeno e	Negativo	Recuento	11	3	14	<i>p</i> :0.29
		% dentro de antígeno e	78.6%	21.4%	100.0%	
	Positivo	Recuento	10	6	16	
		% dentro de antígeno e	62.5%	37.5%	100.0%	



CONCLUSIÓN

Aunque la progresión a fibrosis es superior en pacientes con carga viral elevada y niveles de transaminasas elevados no se encontró una asociación directa en pacientes con hepatitis B crónica, además el antígeno e positivo se encontró en mayor porcentaje de pacientes con progresión a cirrosis sin identificar una relación directa, se deben realizar estudios prospectivos con intervalo de tiempo superiores.

Bibliografía

1. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kobayashi N, Hepatitis B virus core-related antigen levels predict progression to liver cirrhosis in hepatitis B carriers. J Gastroenterol Hepatol. 2018 Apr; 33(4):918-925.
2. Samayoa J, Pinzón R, Juárez J, Guía de diagnóstico y tratamiento de las hepatitis virales, Hospital Roosevelt, Segunda edición, 2017
3. Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M, Kumada H. Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients. J. Med. Virol. 2009; 81: 27–33.
4. Kim BK, Kim DY, Park JY et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. Liver Int. 2010; 30: 546–53.
5. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM et al. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2016; 63: 261–83.
6. Matsumoto A, Tanaka E, Minami M et al. Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. Hepatol. Res. 2007; 37: 661–6.
7. The Japan Society of Hepatology. Surveillance algorithm and diagnostic algorithm for hepatocellular carcinoma: clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma. Hepatology Res 2010; 40: 6–7.
8. Osawa M, Akuta N, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Prognosis and predictors of hepatocellular carcinoma in elderly patients infected with hepatitis B virus. J Med Virol. 2017 Dec; 89(12):2144-2148.



59

Revista de la Asociación Guatemalteca de
Gastroenterología



Ezolium



Único IBP de liberación inmediata

- Ezolium único esomeprazol con NaHCO_3 que **no requiere cubierta entérica**.
- Ezolium garantiza una rápida absorción e **inicio de acción**.
- Ezolium su toma no se asocia a la **ingesta de alimentos**.

Ezolium
es
diferente.



SOLUCIÓN TERAPEÚTICA

Salud Digestiva

PROCAPS
Lo sabemos, lo hacemos